



MAY. 1975

409167

ES

Nº 409.167

fc- 11-9-75

CL: C07C, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA,

Panama

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION

DE NUEVOS DERIVADOS DE PROSTAGLANDINAS"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 204.772 del 3-12-71
287.249 8-9-72

RK.

BEST AVAILABLE COPY



409167

1 La presente invención se refiere a un procedi-
miento para preparar ciertos nuevos derivados de prostaglan-
dinas y a ciertos nuevos intermediarios obtenidos por este
procedimiento.

5 En un aspecto más, la presente invención se re-
fiere a los nuevos derivados 10 α -hidroxi-11-desoxi-prosta-
glandina de las series PGE_1 , PGE_2 , $PGF_{1\alpha}$, y $PGF_{2\alpha}$, los -
9,10-cetales correspondientes en las series PGF así como -
los 11-deshidro-derivados correspondientes y los ésteres,
10 éteres y sales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables co-
rrespondientes.

15 Las prostaglandinas son miembros de un nuevo sis-
tema hormonal con una variedad extraordinaria de propieda-
des biológicas y farmacéuticas. Estos compuestos pertenecen
a un grupo de ácidos grasos hidroxilados que contienen 20
átomos de carbono, relacionados químicamente y que contienen
en su estructura un anillo de 5 miembros y diferentes gra-
dos de insaturación, varios de los cuales han sido registra-
dos en la literatura. Para una revisión sobre prostaglandi-
nas y la definición de prostaglandinas primarias, ver por -
20 ejemplo S. Bergström, Recent Progress in Hormone Research,
22, pp. 153-175 (1966) y Science, 157, pág. 382 (1967) por
el mismo autor.

25 Las prostaglandinas están ampliamente distribuí-
das en los tejidos de mamíferos y se han aislado de fuen-
tes naturales en muy pequeñas cantidades. Además, se han -
preparado varias de las prostaglandinas naturales por sín-
tesis químicas, ver por ejemplo J. Am. Chem. Soc., 91, pág.
5675 (1969); J. Am. Chem. Soc., 92, pág. 2586 (1970) y J. Am.
30 Chem. Soc., 93, págs. 1489-1493 (1971) y referencias cita-

409167

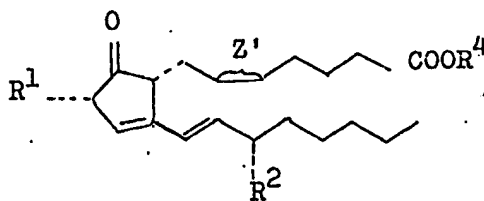
- 3 -



1 das allí, W.P. Schneider et al., J. Am. Chem. Soc., 90, -
pág. 5895 (1968); U. Axen y colaboradores, Chem. Commun.,
pág. 303, (1969) y W.P. Schneider, Chem. Commun., pág. 304
(1969).

5 Debido a la variedad extraordinaria de propieda-
des biológicas y farmacéuticas que exhibe esta familia de -
compuestos se ha enfocado un gran interés en los mismos y
en la preparación de análogos de tales compuestos; de acuer-
do con ello, hemos descubierto procedimientos e intermedia-
rios para la preparación de prostaglandinas modificadas y
10 sus derivados.

Los nuevos derivados de prostaglandinas de la pre-
sente invención se pueden representar por la fórmula si-
guiente :



(A)

20

donde cada uno de los radicales R^1 y R^2 representa hidroxí
o un éster o éter hidrolizable convencional;

R^4 representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior o una
25 sal farmacéuticamente aceptable, no tóxica, de los compues-
tos en que R^4 es hidrógeno y

Z' representa un doble enlace carbono-carbono en configura-
ción cis o un enlace saturado.

En las fórmulas anteriores y en las siguientes,
30 las líneas de puntos indican que los sustituyentes están en

409167



1 configuración α , es decir, debajo del plano del anillo ciclopentano.

5 Los dobles enlaces en los compuestos de la presente invención tienen la misma configuración que en las prostaglandinas naturales de las series PGE_1 , PGE_2 , $\text{PGF}_{1\alpha}$ y $\text{PGF}_{2\alpha}$, esto es, el doble enlace en C-5,6 está en configuración cis y el doble enlace en C-13,14 está en configuración trans.

10 Estos compuestos nuevos poseen centros asimétricos y pueden obtenerse por lo tanto como mezclas racémicas. Las mezclas racémicas pueden resolverse, si se desea, en las fases apropiadas siguiendo métodos conocidos para el perito en la materia, para obtener los isómeros ópticos individuales (d) y (l). Debe entenderse que tanto los isómeros
15 ópticos individuales como sus mezclas están comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

20 Como se usa aquí anterior y posteriormente, los términos siguientes, a menos que se indique expresamente lo contrario, tienen los siguientes significados: el término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye grupos de cadena lineal y ramificada y grupos alquilo cíclicos, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso
25 butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, sec-pentilo, t-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, etc.

30 El término "ésteres o éteres convencionalmente hidrolizables" como se usa aquí se refiere a aquellos grupos ésteres o éteres hidrolizables, fisiológicamente aceptables, que se emplean en el arte farmacéutico, que no afectan sig-

409167

- 5 -



1 nificativamente en forma adversa a las propiedades farmacéu-
ticas del compuesto del que provienen. Los ésteres conven-
cionalmente hidrolizables derivan de ácidos carboxílicos -
hidrocarbonados. El término "ácido carboxílico hidrocarbonado"
5 define tanto los ácidos carboxílicos sustituidos como -
los no sustituidos. Estos ácidos pueden estar completamente
saturados o poseer varios grados de insaturación (incluyen-
do la aromática) y pueden ser de cadena lineal, cadena rami-
ficada o estructura cíclica y contienen preferentemente de
10 1 a 12 átomos de carbono. Además pueden estar sustituidos por
grupos funcionales; por ejemplo, hidroxí, alcoxi conteniendo
hasta 6 átomos de carbono, aciloxi conteniendo hasta 12
átomos de carbono, nitro, amino, halógeno y similares unidos
al esqueleto hidrocarbonado. Típicos ésteres convencional-
15 mente hidrolizables así incluidos dentro del alcance del -
término y de la invención presente son: acetato, propionato,
butirato, valerato, caproato, enantato, caprilato, pelargo-
nato, acrilato, undecenoato, fenoxiacetato, benzoato, feni-
lacetato, difenilacetato, dietilacetato, trimetilacetato, -
20 t-butilacetato, trimetilhexanoato, metilneopentilacetato,
ciclohexilacetato, ciclopentilpropionato, adamantato, glico-
lato, metoxiacetato, hemisuccinato, hemiadipato, hemi- β , β -
dimetilglutarato, acetoxiacetato, 2-cloro-4-nitrobenzoato,
aminoacetato, dietilaminoacetato, piperidinoacetato, β -clo-
25 ropropionato, tricloroacetato, β -clorobutirato, biciclo-
[2.2.2] -octano-1-carboxilato, 4-metilbutilo-[2.2.2]-oct-2-
en-1-carboxilato y similares. El éster convencionalmente hi-
drolizable preferido es el acetato.

30 "Eteres convencionalmente hidrolizables" inclu-
yen los éteres metílico, etílico, ciclopentílico, tetrahi-

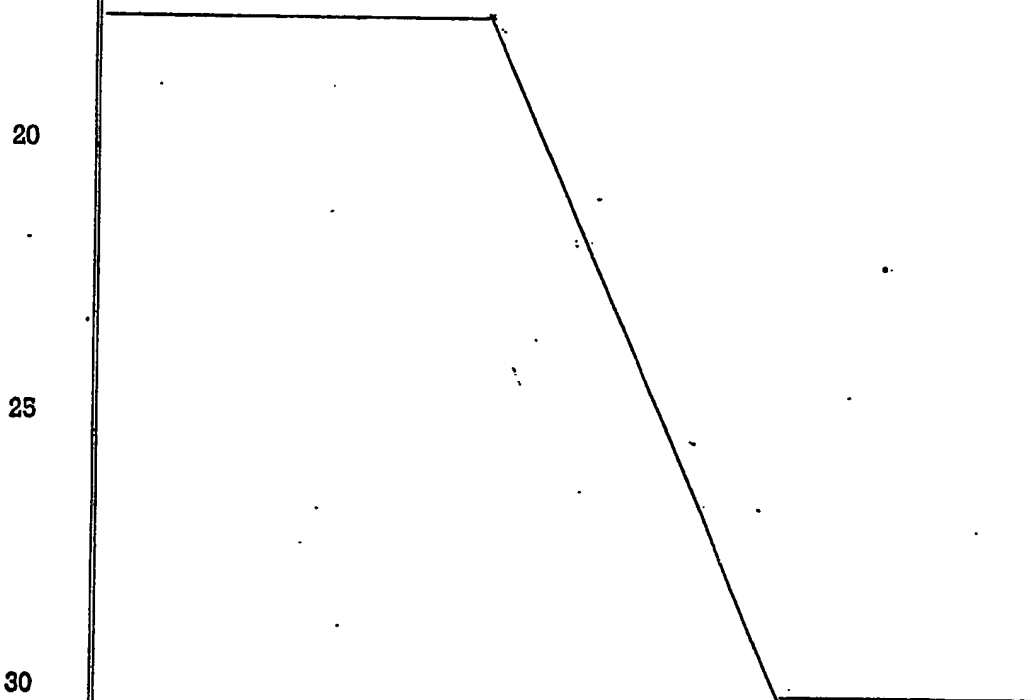


1 drofuran-2-ílico, tetrahidropiran-2-ílico y 4-metoxitetrahi-
dropiran-4-ílico.

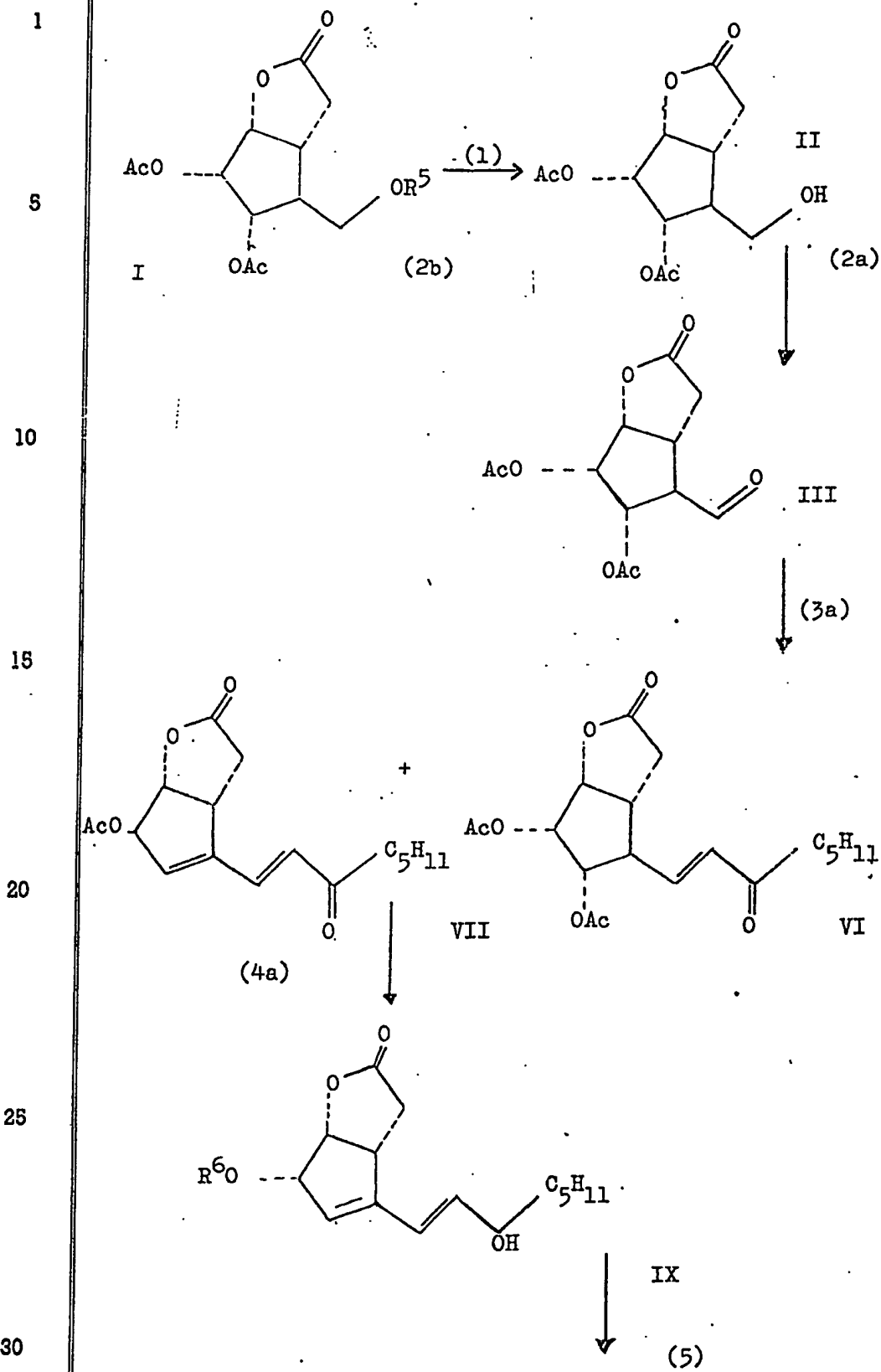
5 Las sales de adición se derivan de sales básicas
no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo sales me-
tálicas como las de sodio, potasio, calcio, magnesio, alumi-
nio y similares, así como sales de aminas orgánicas tales
como trietilamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoeta-
nol, lisina, arginina, cafeína, procaína, n-etilpiperidina,
hidrabamina, etc.

10 El término "farmacéuticamente aceptable" se re-
fiere a sales que no afectan significativamente en forma ad-
versa a las propiedades farmacéuticas del compuesto del que
proviene.

15 Los nuevos derivados de prostaglandinas de las
series PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ de la invención se pueden obtener por -
un procedimiento que se ilustra como sigue:



409 167

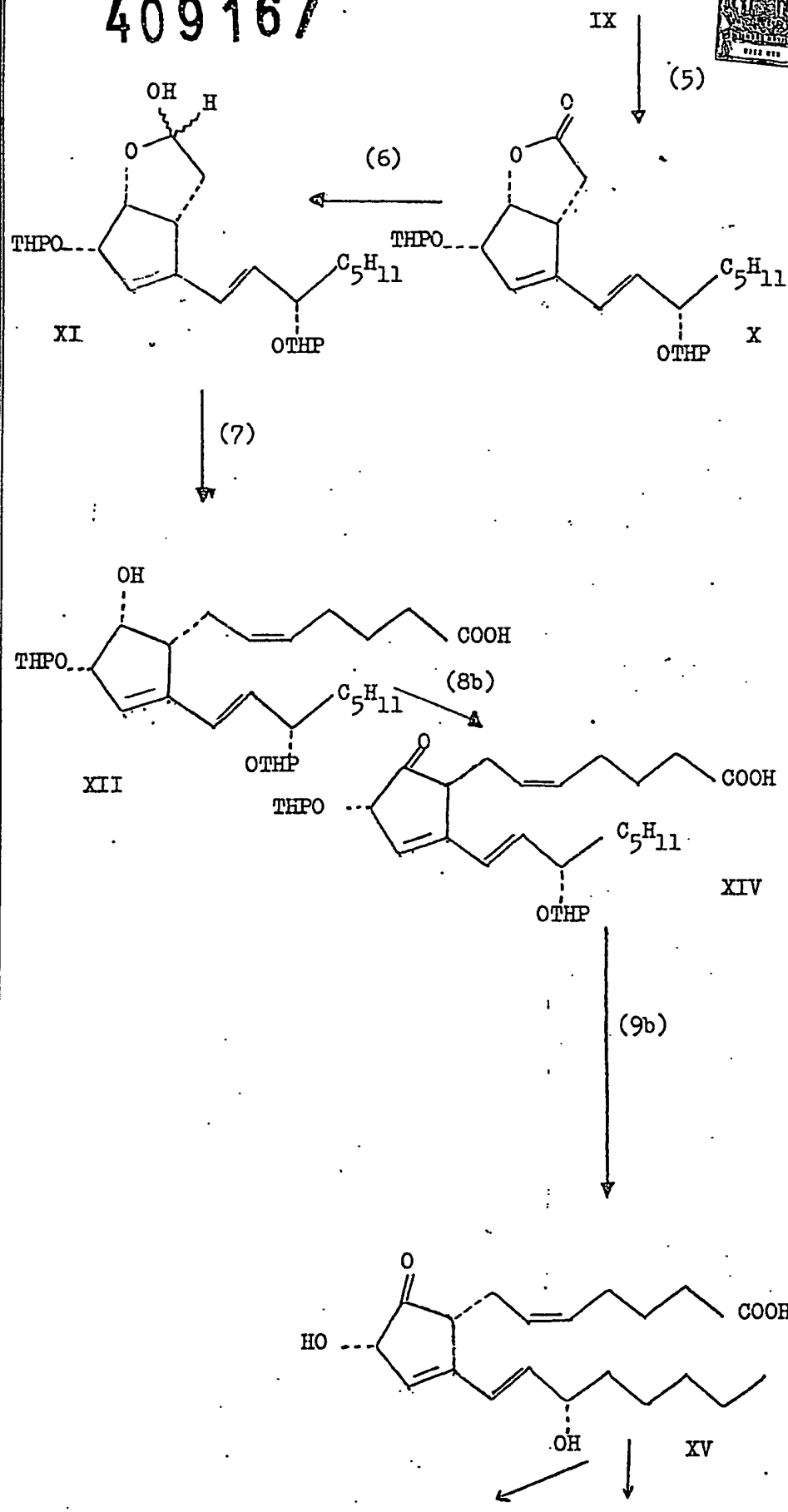


409167

- 8 -



1
5
10
15
20
25
30



409167

- 9 -



1975

5,6-dihidro
de XV

éteres, esteres y sales
de XV

éteres, esteres y sales de
5,6-dihidro de XV

donde Ac es acetilo u otro grupo acilo convencionalmente hi
drolizable;

R^5 representa metilo o bencilo o un grupo equivalente;

R^6 representa hidrógeno o acetilo;

Z, P y Q tienen el significado anteriormente indicado, y

THP represente tetrahidropiran-2-ilo.

Las líneas onduladas ($\{$) indican la configura-
ción α o β , o mezclas de las mismas.

Al practicar el proceso anteriormente ilustrado,
los compuestos de partida de fórmula I, a saber, la 1,2'-
lactona del ácido (2' α -hidroxi-3' α , 4' α -diacetoxi-5' β -ben
ciloximetilciclopent-1' α -il) acético o la 1,2'-lactona del
ácido (2' α -hidroxi-3' α , 4' α -diacetoxi-5' β -metoximetilci-
clopent-1' α -il) acético se hidrolizan bajo condiciones apro
piadas, para dar el 5' β -hidroximetil-compuesto de fórmula
II.

El compuesto I (R^5 = bencilo) se puede hidroli-
zar por hidrogenólisis en presencia de un catalizador metá-
lico del grupo VIII del sistema Periódico, tal como paladio,
platino o níquel y preferentemente en presencia de una can-
tidad catalítica de ácido perclórico, para producir el hi-
droximetil-compuesto de fórmula II. Esta hidrogenólisis se
efectua de preferencia en un disolvente orgánico inerte ade-

409167

- 10 -



1 cuando tal como dimetoxietano, acetona, acetato de etilo, me
tanol y similares, convenientemente a la temperatura ambien
te y presión atmosférica o mayor, hasta que cesa la absor--
ción de hidrógeno. En las condiciones preferidas la hidroge-
5 nólisis se efectua usando paladio sobre carbón como catali-
zador y dimetoxietano como disolvente.

El compuesto I (R^5 = metilo) se puede convertir
en el hidroximetil compuesto de fórmula II por hidrólisis -
con tribromuro de boro en cloruro de metileno a una tempera-
10 tura comprendida entre aproximadamente -78° a 0° C durante
un tiempo de aproximadamente 1 hora. El producto se aísla -
de la mezcla reaccionante por destrucción del exceso de tri-
bromuro de boro seguido de neutralización con base y extrac-
ción con un disolvente orgánico adecuado no miscible con -
15 agua, v.g., cloruro de metileno o acetato de etilo; el pro-
ducto se puede purificar adicionalmente por cromatografía.

El hidroximetil-compuesto anterior (II) se pue-
de oxidar entonces (paso 2a) al formil-derivado correspon-
diente, el compuesto de fórmula III. Oxidantes adecuados -
20 son, por ejemplo, el complejo trióxido de cromo-piridina, el
complejo trióxido de cromo-dipiridina (reactivo de Collins)
o díciclohexilcarbodiimida o diisopropilcarbodiimida en sul-
fóxido de dimetilo (reactivo de Moffatt); los mejores resulta-
dos se obtienen usando el complejo trióxido de cromo-dipiri-
25 dina, preparado como se describe por J. C. Collins y cola-
boradores en Tetrahedron Letters 3363 (1968). El aislamien-
to del compuesto aldehídico se puede lograr por procedimien-
tos convencionales, sin embargo, se deberán evitar condicio-
nes ácidas o alcalinas. Este compuesto aldehídico es inesta-
30 ble al aire y por lo tanto se recomienda efectuar el siguien-
te paso del procedimiento en el compuesto crudo.



1 La etapa 3a se puede efectuar por reacción del -
acetoxialdehído crudo de fórmula III con el anión del 2-oxo-
heptilfosfonato de dimetilo y sodio en dimetoxietano, obte-
5 niéndose una mezcla de las trans-enon-lactonas y trans-
dienon-lactonas de fórmulas VI y VII, respectivamente, que se
pueden separar por técnicas convencionales. Esta transforma-
ción involucra una reacción de Wittig modificada. Procedi-
mientos para la reacción de Wittig son bien conocidos en la
técnica, ver por ejemplo S. Trippet y colaboradores, Adv. in
10 Organic Chemistry, Vol. 1 pp. 83-102, S. Trippet, Quarterly
Reviews, Vol. 17, pp. 400-440. El anión del 2-oxoheptilfos-
fonato de dimetilo y sodio se puede preparar de acuerdo con
el método descrito por E.J. Corey y colaboradores, J. Am.
Chem. Soc., 88, 5654 (1966). La reacción se efectúa bajo una
15 atmósfera inerte, esto es, bajo atmósfera de nitrógeno o ar-
gón, a unas temperaturas comprendidas entre 0º C y 40º C, de
preferencia a la temperatura ambiente o inferior, usando -
por lo menos un equivalente molar del reactivo por mol de
aldehído y preferentemente de 1,2 a 2 moles. Esta reacción
20 se efectúa durante un período de aproximadamente 1 a 4 ho-
ras, dependiendo de la temperatura y concentración de la mez-
cla reaccionante. En las condiciones preferidas, la reac-
ción se efectúa a la temperatura ambiente durante 2 horas o
menos; tiempos de reacción mayores dan lugar a una mayor -
25 cantidad de productos de eliminación. El producto de la reac-
ción se puede recuperar de la mezcla reaccionante por neu-
tralización del exceso de base con ácido acético a pH 7, se-
guido de evaporación del disolvente a alto vacío, a baja -
temperatura o agregando agua y extrayendo el producto con
30 un disolvente adecuado no miscible con agua, v.g. cloruro



1 de metileno, éter, dietílico y los similares, seguido de -
evaporación del disolvente. Los compuestos VI y VII se pue-
den separar por técnicas convencionales tales como la cromatografía en placa delgada o sobre gel de sílice.

5 La dienon-lactona de fórmula VII y la enon-lactona de fórmula VIII se pueden reducir convenientemente, en -
forma selectiva (etapas 4a y 4b', respectivamente) con una
solución de borohidruro de zinc en un disolvente etéreo tal
como dimetoxietano, para dar una mezcla de las 15 α -hidroxi-
10 lactonas y sus epímeros 15 β (isómeros R y S, proporción -
aproximada 1:1) los compuestos de fórmula IX (R^6 = acetilo).

Típicamente, la reacción se efectúa a la temperatura ambiente o inferior durante aproximadamente 15 minutos a varias horas. La solución de reactivo de
15 borohidruro de zinc se puede preparar a partir de cloruro -
de zinc recién fundido y borohidruro de sodio en dimetoxietano. Típicamente se usa un exceso de este reactivo para esta reducción.

20 Los 15 α y 15 β -hidroxi-compuestos epiméricos se
pueden separar por cromatografía convencional sobre gel de
sílice o por cromatografía en placa delgada. Además, el sub-
producto 15 β -epimérico se puede convertir en los compues-
tos de partida de fórmula VII por métodos bien conocidos para la obtención de cetonas α , β no saturadas a par-
25 tir de alcoholes alílicos, como por ejemplo por reacción con
dióxido de manganeso en cloruro de metileno o cloroformo, o
con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en dioxano.

30 Alternativamente, esta reducción se puede efectuar por tratamiento con un ión borohidruro (preparado convenientemente por reacción de un trialkilborano derivado -

409167

- 13 -



1 del limoneno racémico o de (+) limoneno, hexilborano y t-butil-litio, en presencia de hexametilfosforamida a aproximadamente de -130°C a -100°C y de preferencia a -120°C).

5 En este caso predomina el 15α -alcohol, obteniendo solamente pequeñas cantidades del 15β -epímero.

El compuesto 15α -hidroxilado de fórmula IX ($R^6 =$ acetilo) se puede saponificar bajo condiciones alcalinas - usando un hidróxido o carbonato de metal alcalino en un alcohol alifático inferior, para producir el compuesto libre correspondiente (IX, $R^6 =$ hidrógeno). De preferencia, esta 10 fase de hidrólisis se efectúa usando carbonato de potasio - anhidro, efectuando la reacción a temperatura ambiente o inferior durante aproximadamente 30 minutos a 2 horas.

15 Los $10\alpha, 15\alpha$ -dihidroxi-compuestos se pueden ete- rificar (etapa 5) con dihidropirano en cloruro de metileno, en presencia de cantidades catalíticas de un catalizador - ácido, por ejemplo ácido-p-toluensulfónico, bajo condiciones anhidras, para producir el bistetrahidropiranoloxi-derivado de fórmula X. La reacción se efectúa típicamente a la tempe- 20 ratura ambiente durante aproximadamente 15 minutos, usando aproximadamente 3 equivalentes molares de dihidropirano en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo cloruro de metileno. Un mayor exceso de dihidropirano o tiempos de reacción mayores son indeseables, ya que producen polimerización de 25 este reactivo.

El producto se puede aislar convenientemente - agregando unas gotas de piridina a la mezcla reaccionante - seguido de extracción convencional y evaporación del extrac- 30 to orgánico a baja temperatura.



1 En la etapa 6, las bistetrahidropiranioloxilactonas de fórmula X se reducen a los correspondientes lactoles isoméricos de fórmula XI. Esto se puede efectuar convenientemente por tratamiento con 1,1 a 3 equivalentes molares de
5 hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente orgánico adecuado, a baja temperatura. El tratamiento se efectúa típicamente a aproximadamente -30° a -70° C, de preferencia a aproximadamente -60° C, durante un período de aproximadamente 10 a 30 minutos, usando particularmente 2 equivalentes -
10 molares de hidruro de diisobutilaluminio por mol de compuesto de fórmula X. Disolventes orgánicos adecuados para esta reacción son los hidrocarburos aromáticos tales como tolueno o xileno.

15 El producto se puede aislar de la mezcla de reacción por procedimientos de separación convencional y puede usarse para la siguiente etapa sin separar los isómeros.

La etapa 7 se puede efectuar convenientemente - por condensación de los lactoles crudos de fórmula XI con - el reactivo de Wittig derivado del ácido 5-trifenilfosfonio-
20 pentanoico y el metilsulfinilcarbanión sódico en solución - en dimetilsulfóxido. Esta condensación produce los compuestos correspondientes de fórmula XII, a saber, ácido 9 α -hidroxi-10 α ,15 α -bistetrahidropiranioloxiprosta-5-cis-11,13-trans-trienoico (10,15-bistetrahidropiranioléter de 10 α -hidroxi-11-desoxi-11-deshidro-PGF₂ α) (XII).
25

Esta reacción se efectúa típicamente a la temperatura ambiente bajo condiciones anhidras durante aproximadamente 2 a 24 horas y puede seguirse convenientemente por cromatografía en placa delgada y se interrumpe cuando se completa substancialmente. Esta reacción se efectúa preferente
30



2 MAY 1964

409167

1 mente bajo una atmósfera inerte, es decir, bajo atmósfera -
de argón o nitrógeno. El producto inicial se obtiene como -
la sal de sodio soluble en agua, liberando el ácido libre
por acidulación con ácido oxálico u otro ácido débil a pH 2,
5 seguido de extracción y evaporación convencionales. El deri-
vado de prostaglandina se purifica adicionalmente por cromatografía en placa delgada.

El ácido 5-trifenilfosfoniopentanoico se puede -
preparar como se describe por R. Greenwald et al, in J. Org.
10 Chem. 28, 1128 (1963) a partir de ácido 5-bromopentanoico y
trifenilfosfina en acetonitrilo; el metilsulfinilcarbanión
sódico se obtiene a partir de hidruro de sodio y sulfóxido
de dimetilo, agitando la mezcla a aproximadamente 75° C has-
ta que cesa el desprendimiento de gases. Generalmente se re-
15 comienda preparar estos reactivos inmediatamente antes de
la reacción con los lactoles de fórmula XI.

Típicamente se emplea un exceso molar de ambos -
reactivos en relación con el lactol de partida (Fórmula XI).
De preferencia, el ácido trifenílfosfoniopentanoico se usa
20 en cantidades que varían entre aproximadamente 2 a aproxima-
damente 5,0 moles por mol de lactol de partida (Fórmula XI)
mientras que las cantidades del metilsulfinilcarbanión sódico
varían entre aproximadamente 2 a aproximadamente 10 moles.
Los mejores resultados se obtienen usando 2,5 equivalentes
25 molares del reactivo ácido y 5 equivalentes molares del -
anión por mol de lactol (Fórmula XI).

Las funciones tetrahidropiranioloxi en los com- -
puestos de Fórmula XII se pueden hidrolizar (etapa 8a) en -
condiciones ácidas suaves, i.e., usando un ácido débil tal
30 como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico y simila-

409167



1 res en presencia de agua, para producir los compuestos li-
bres de Fórmula XIII, i.e. 10α -hidroxi-11-desoxi-11-deshi-
dro-PGF_{2 α} (XIII). De preferencia, el bistetrahidropiranil-
5 oxi-compuesto se disuelve previamente en un disolvente or-
gánico miscible con agua, v.g., tetrahidrofurano, dioxano
y similares. Esta hidrólisis se efectúa de preferencia usan-
do ácido acético acuoso, a una temperatura comprendida en-
tre 0°C y 50°C, durante aproximadamente de 4 a 10 horas,
dependiendo de la temperatura usada. La concentración pre-
10 ferida de ácido acético acuoso es 65:35, sin embargo, otras
concentraciones son también prácticas.

La etapa 8b se puede efectuar convenientemente
por oxidación de los compuestos de fórmula XII con el reac-
tivo de Jones (J. Chem. Soc., pág. 2631 (1970)), reactivo -
15 de Moffatt (J. Am. Chem. Soc., Vol. 87, pág. 5670 (1965)) o
con ácido crómico acuoso en éter dietílico (H.C. Brown y co-
laboradores, J.O.C., 36, 387 (1971)). Los 9-ceto compuestos
de fórmula XIV i.e., ácido 9-ceto-10 α ,15 α -bistetrahidropi-
raniloxiprosta-5-cis-11,13-trans-trienoico (XIV) se pueden
20 hidrolizar (etapa 9b) por tratamiento bajo condiciones áci-
das suaves, como se describió anteriormente, para producir
respectivamente 10α -hidroxi-11-desoxi-11-deshidro-PGE_{2 α}
(XV).

La etapa 9a puese efectuarse convenientemente por
25 condensación de 10α -hidroxi-11-desoxi-11-deshidro-PGF_{2 α}
compuestos de Fórmula XV, con una cetona en presen-
cia de un catalizador ácido, usando preferiblemente ácido -
p-toluensulfónico como catalizador, obteniéndose el cetal -
correspondiente de fórmula XVI. En esta reacción la cetona -
30 usada puede servir tanto de reactivo como de disolvente o -

409167



1 alternativamente la reacción puede efectuarse en presencia
de un codisolvente. Ejemplos de cetonas adecuadas son: acetona,
metiletilcetona, dietilcetona, acetofenona, ciclohexanona,
etc. La reacción se efectúa de preferencia en presencia de
5 un disolvente orgánico inerte a la reacción, tal como tetra-
hidrofurano, dioxano o 2,2-dimetoxipropano, a la tempera-
tura ambiente durante aproximadamente 1 a aproximadamente 5
horas. El cetal se aísla agregando unas gotas de piridina a
la mezcla reaccionante seguido de evaporación a sequedad y
10 purificación por técnicas convencionales.

Los compuestos de las series PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ de ----
fórmula A de la invención se pueden preparar conveniente-
mente por reducción selectiva del enlace C-5(6)-cis-olefíni-
co de los correspondientes derivados de las series PGE_2 o
15 $PGF_{1\alpha}$ de fórmula A de la invención, de acuerdo con el
procedimiento descrito por Koch y colaboradores en el Jour-
nal of Labelled Compounds, Vol. VI, No. 4, pág. 395 (Octubre
-Diciembre, 1970) con respecto a la reducción de prostaglan-
dinas de la serie PGE_2 a las de la serie PGE_1 .

20 Los grupos hidroxilo en los nuevos derivados de
prostaglandinas de fórmulas XII, XIII, XV y XVI pueden es-
terificarse o eterificarse en una forma convencional para -
producir mono-, di-, o triésteres o mono-, di- o triéteres,
dependiendo del derivado particular de prostaglandinas. Por
25 ejemplo, la esterificación se puede lograr por reacción del
compuesto hidroxilado con un anhídrido o cloruro de un ácido
carboxílico de menos de 12 átomos de carbono en solución de
piridina.



1 La esterificación se puede efectuar también por
técnicas convencionales. Así, la reacción con dihidropirano,
dihidrofurano o 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano en un disol-
5 vente inerte tal como benzol o cloruro de metileno y en pre-
sencia de un catalizador ácido produce los derivados tetra-
hidropiran-2'-iloxi, tetrahidrofuran-2'-iloxi o 4'-metoxite-
trahidropiran-4'-iloxi, respectivamente. Los éteres metíli-
co, etílico y ciclopentílico, por ejemplo, se preparan por
reacción del compuesto hidroxilado con hidruro de sodio y -
10 yoduro de metilo, yoduro de etilo y bromuro de ciclopentilo
respectivamente.

Aún cuando las reacciones de esterificación o -
eterificación se efectúan usualmente empleando un exceso de
los agentes esterificantes o eterificantes, se recomienda -
15 usar por lo menos un equivalente molar de dichos reactivos
por cada grupo hidroxilo presente en el compuesto de parti-
da.

Las sales derivadas de los ácidos prostadienoí-
cos y prostatrienoicos de la presente invención se pueden -
20 preparar por tratamiento de los ácidos libres correspondien-
tes con aproximadamente un equivalente molar de una base far-
macéuticamente aceptable. Bases farmacéuticamente aceptables
representativas son: hidróxido de sodio, hidróxido de pota-
sio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, trimetilami-
25 na, trietilamina, tripropilamina, β -(dimetilamino)etanol,
 β -(dietilamino) etanol, arginina, lisina, cafeína, procaí-
na y similares. La reacción se efectua en solución acuosa ya
sea sola o en combinación con un disolvente orgánico inerte
30 miscible con agua a una temperatura comprendida entre apro-
ximadamente 0° C y aproximadamente 30° C, de preferencia a la



409167

1 temperatura ambiente. Disolventes orgánicos inertes miscibles
con agua, típicos son: metanol, etanol, isopropanol, butanol
dioxano y tetrahidrofurano. Cuando se preparan sales de me-
tales divalentes tales como las sales de calcio o de magne-
5 sio, el ácido libre de partida se trata con por lo menos me
dio equivalente molar de la base farmacéuticamente acepta-
ble.

Los ésteres alquílicos se pueden obtener por tra-
tamiento del ácido libre con un exceso de un diazoalcano -
10 tal como diazometano, diazoetano o diazopropano en solución
en éter o cloruro de metileno, en una forma convencional.

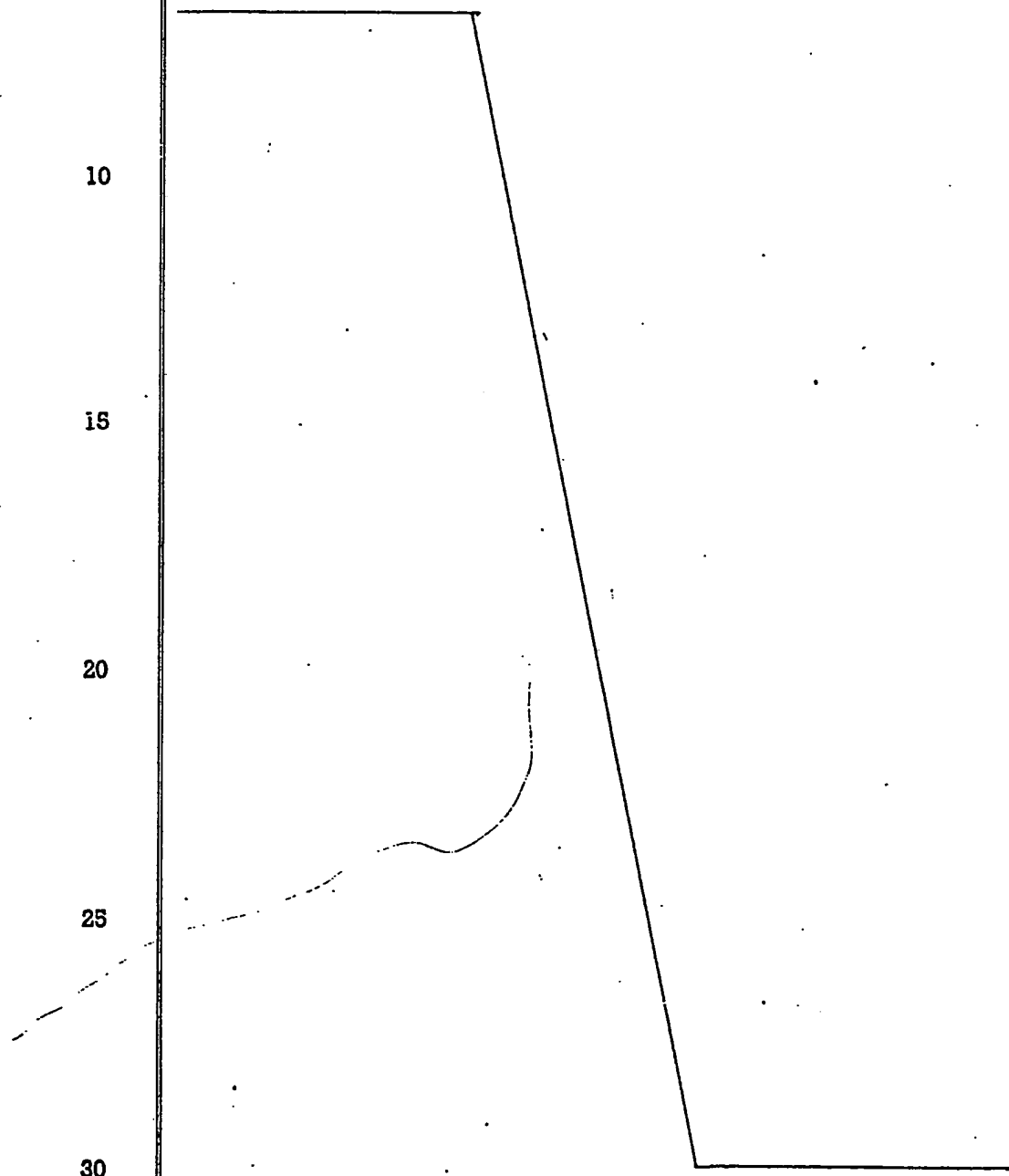
Al practicar los procesos anteriormente descri-
tos se prefiere generalmente separar o aislar los productos
respectivos de cada etapa antes de usarlos como materias -
15 primas en las etapas subsiguientes. Se pueden tener proce-
dimientos ilustrativos no limitantes de separación y aisla-
miento por referencia a los ejemplos apropiados establecidos
después. También, cuando se desean isómeros ópticos puros,
tales compuestos se pueden obtener usando como materiales de
20 partida isómeros ópticos puros, o por resolución del produc-
to racémico (o del material de partida) de acuerdo con pro-
cedimientos convencionales, como por ejemplo los descritos
por Corey y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 92, 397 (1970).

También, aún cuando los procesos anteriores se -
25 han descrito para mayor sencillez con respecto a grupos pro-
tectores tetrahidropiraniolo y acetato, se pueden usar otros
grupos éter y éster adecuados como protectores.

Los compuestos de fórmula I usados como materia-
les de partida en el proceso anteriormente descrito se pre-
30 paran de acuerdo con los métodos descritos, por ejemplo, por
E. J. Corey y colaboradores en J. Am. Chem. Soc. 91, 5675 -



1 (1969); J. Am Chem. Soc. 92, 1397 (1970); J. Am. Chem. Soc.
93, 1489, 1490 y 1491 (1971) y referencias allí citadas, se-
5 guido de desyodación con acetato de plata y esterificación
convencional, como se ilustra en la siguiente secuencia de
reacciones:





1

5

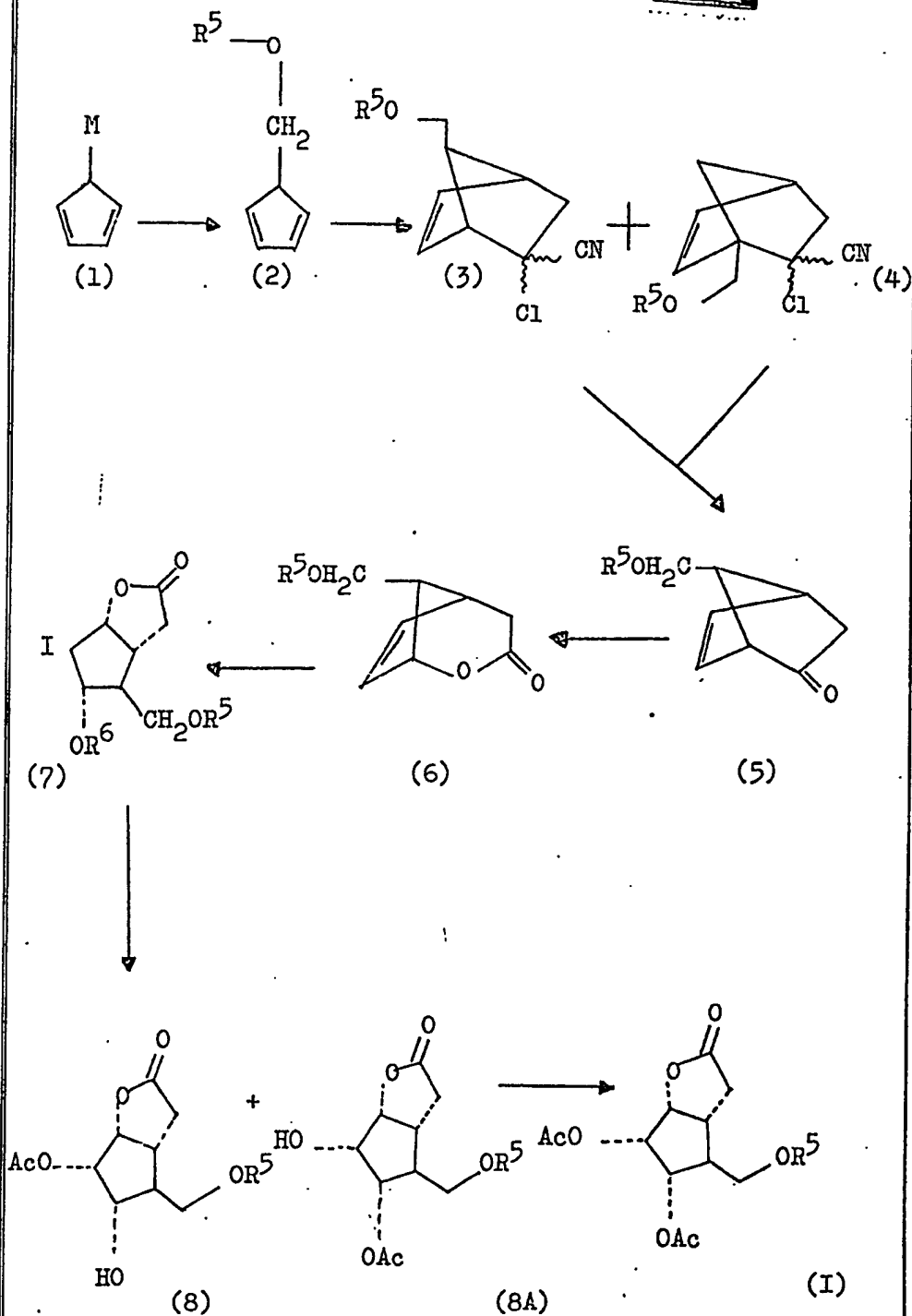
10

15

20

25

30





1 donde R^5 y R^6 tienen el significado anteriormente indicado;
y M representa sodio o talio.

5 Brevemente, este método comprende la reacción del
ciclopentadienilsodio o ciclopentadieniltalio (1), obtenido
por reacción de ciclopentadieno con hidruro de sodio o sul-
fato de talio acuoso en presencia de hidróxido de potasio -
(E.J. Corey y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 93, 1489,
(1971) con un ligero exceso de éter clorometilmetílico o éter
clorometilbencílico en tetrahidrofurano a aproximadamente
10 -55° C, para dar respectivamente el 5-metoximetil-1,3-ciclopenta-
dieno 2, (R^5 = metilo) o 5-benciloximetil-1,3-ciclopenta-
dieno 2 (R^5 = bencilo) que se someten a la reacción de Diels
Alder con un exceso de 2-cloroacrilonitrilo (aproximadamen-
te 5 equivalentes molares) en presencia de fluoborato cúpri-
co como catalizador, para dar una mezcla de los endo-exo-
15 cianonitrilos de fórmulas (3) y (4) (R^5 = metilo o bencilo,
respectivamente). Esta mezcla de nitrilos estereoisoméricos
se trata con hidróxido de potasio en sulfóxido de dimetilo
para dar las cetonas anti-bicíclicas de fórmula (5), es de-
20 cir, 7-sin-metoximetil-2-norbornen-5-ona (R^5 = metilo) o
7-sin-benciloximetil-2-norbornen-5-ona (R^5 = bencilo), res-
pectivamente, que por reacción con un ligero exceso molar
de ácido m-cloroperbenzoico en cloruro de metileno y en pre-
sencia de bicarbonato de sodio da por resultado una oxida-
25 ción selectiva del tipo Bayer-Villiger para formar la lac-
tona correspondiente (6) a saber, 2-oxa-3-oxo- Δ^5 -8-sin-
metoximetilbiciclo (3.2.1.) octano, (R^5 = metilo) y 2-oxa-
3-oxo- Δ^5 -8-sin-benciloximetilbiciclo (3.2.1) octano (R^5 =
bencilo). La saponificación de las lactonas anteriores de -
30 fórmula (6) con 2,5 equivalentes de hidróxido de sodio en -



1 metanol acuoso seguido de neutralización con dióxido de car-
bono y tratamiento con 2,5 equivalentes de solución acuosa
de triyoduro de potasio a 0-52 C produce las hidroxiodolacto
nas respectivas de fórmula (2), es decir la 1,2'-lactona del
5 ácido (2' α , 4' α -dihidroxi-3' β -yodo-5' β -metoximetilciclo-
pent-1' α -il) acético (R⁵ = metilo, R⁶ = H) y la 1,2'-lacto
na del ácido (2' α , 4' α -dihidroxi-3' β -yodo-5' β -benciloxime
tilciclopent-1' α -il) acético (R⁵ = bencilo, R⁶ = H), que
se esterifican con anhídrido acético en piridina bajo condi-
10 ciones convencionales para dar los correspondientes acetoxi
compuestos (2, R⁶ = acetilo). Por reacción de las yodolacto-
nas con 1 a 4 equivalentes molares de acetato de plata en -
ácido acético acuoso, a la temperatura de reflujo durante -
aproximadamente 2 horas, se obtiene una mezcla de los hidroxii
15 acetatos (8 y 8A), la cual se convierte en el compuesto com-
pletamente esterificado por tratamiento convencional con an-
hídrido acético en solución de piridina, obteniéndose así -
la 1,2'-lactona del ácido (2' α -hidroxi-3' α , 4' α -diacetoxi-
5' β -metoximetilciclopent-1' α -il) acético o la 1,2'-lactona
20 del ácido (2' α -hidroxi-3' α , 4' α -diacetoxi-5' β -benciloxi-
metilciclopent-1' α -il) acético deseadas, los compuestos de
fórmula 1.

Los compuestos, ésteres y sales de la invención -
exhiben actividades biológicas del tipo de las prostaglandi-
25 nas y por lo tanto son útiles en el tratamiento de mamífe-
ros en que está indicado el uso de prostaglandinas. Los com-
puestos, ésteres y sales de la invención son broncodilatado-
res y así son útiles en el tratamiento de espasmos bronquia-
les en mamíferos o en cualquier otra condición en que se in-
30 diquen broncodilatadores fuertes. Estos compuestos son tam-



1 bien útiles para controlar o aliviar la hipertensión en ma-
míferos y exhiben además actividad depresora en el sistema
nervioso central en mamíferos y son útiles como sedantes. -
Además, los compuestos son útiles para inducir el parto, en
5 el embarazo y para inducir la menstruación, para corregir o
reducir anormalidades menstruales.

Los compuestos y/o sales de la invención se pue-
den administrar en una gran variedad de formas dosificadas
ya sea solos o en combinación con otros medicamentos farma-
10 céuticamente compatibles, en la forma de composiciones far-
macéuticas adecuadas para administración oral o parenteral,
o por inhalación en el caso de los broncodilatadores. Los -
compuestos se administran típicamente como composiciones -
farmacéuticas que constan esencialmente de los compuestos
15 y/o sus sales y un vehículo farmacéutico. El vehículo farma-
céutico puede ser un material sólido, líquido o aerosol en
el cual se disuelve, dispersa o suspende el compuesto y/o la
sal y puede contener opcionalmente pequeñas cantidades de -
preservativos y/o agentes reguladores del pH. Preservativos
20 adecuados que pueden usarse son por ejemplo el alcohol ben-
cílico y similares. Agentes reguladores adecuados son por -
ejemplo, acetato de sodio, fosfatos farmacéuticos, etc.

Las composiciones líquidas pueden estar, por ejem-
plo, en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones, jara-
25 bes o elixires. Las composiciones sólidas pueden tomar la -
forma de tabletas, polvos, cápsulas, píldoras y similares,
preferiblemente en forma de dosis unitarias para administra-
ción simple o dosis precisas. Vehículos sólidos adecuados -
son, por ejemplo, almidón, lactosa, sacarina sódica, talco,
30 bisulfito de sodio, etc., de calidad farmacéutica.

409167

- 25 -



1 Para la administración por inhalación los compues-
tos y/o sales pueden administrarse por ejemplo como un aero-
sol que comprende los compuestos o sales en un propelente -
inerte y un codisolvente (v.g. etanol) junto con preservati-
5 vos opcionales y agentes reguladores de pH. Se puede tener
una información gneral adicional con respecto a la adminis-
tración de aerosoles por inhalación en las Patentes nortea-
mericanas 2.868.691 y 3.095.355.

10 Los compuestos de esta invención se administran -
típicamente a dosis de aproximadamente 0,1 a 10 mg. por -
kilogramo de peso corporal. Por supuesto, la dosis efecti-
va precisa variará dependiendo del modo de administración,
padecimiento tratado y paciente.

15 Las siguientes Preparaciones y ejemplos ilustran
la invención pero no intentan limitar su alcance. También,
a menos que se exprese lo contrario, se usan mezclas racémi-
cas como materiales de partida y correspondientemente, se ob-
tienen mezclas racémicas, como productos. La abreviatura
c.p.d. se refiere a cromatografía en placa delgada y todas
20 las proporciones de mezclas empleadas con respecto a líqui-
dos se refieren a proporciones en volumen. También, cuando
se necesita se repiten Preparaciones y Ejemplos para propor-
cionar suficiente material de partida para Ejemplos subsi-
guientes.

25 PREPARACION 1.

30 A.- A una solución agitada de 125 g. de sulfato de
talio y 50 g. de hidróxido de potasio en 750 ml. de agua se
agregan 43 ml. de ciclopentadieno recién destilado, bajo at-
mósfera de argón y la mezcla se agita vigorosamente duran-
te 10 minutos; el precipitado amarillo formado se filtra, se

409167

- 26 -



1 lava con agua helada, metanol y éter, para dar 132 g. de -
ciclopentadieniltalio.

5 B.-Una mezcla de 216,28 g. de alcohol bencílico,
61,44 g. de paraformaldehído, 481,6 g. de sulfato de magne-
sio anhidro y 1.200 ml. de cloruro de metileno se enfría a
una temperatura de -50° a -55° C en un baño de hielo secoace-
tonitrilo y la solución fría agitada se satura con ácido -
clorhídrico gaseoso anhidro. La mezcla de reacción se man-
tiene a una temperatura comprendida entre -50° a -55° C -
10 durante 10 minutos más y se elimina después el exceso de -
ácido clorhídrico pasando una corriente de nitrógeno duran-
te 30 minutos. La mezcla de reacción se filtra y el mate-
rial sólido se lava bien con pentano y los filtrados combina-
dos se evaporan a sequedad a una temperatura inferior a 30°
15 C, produciendo un aceite que se destila bajo presión reduci-
da para dar el éter clorometilbencílico.

20 C.- Una suspensión de 132 g. de ciclopentadienil-
talio en 200 ml. de éter anhidro se enfría a -20° C en un -
baño de hielo seco-tetracloruro de carbono. A la mezcla en-
friada se agregan con agitación y bajo atmósfera de argón,
en un período de 15 minutos, 90 g. de éter clorometilbencí-
lico. La mezcla reaccionante se agita durante 3 1/2 horas a
 -20° C, se filtra después en un matraz de filtración enfria-
do previamente a -78° C y el precipitado sólido se lava con
25 pentano frío (-78° C). La solución filtrada se agrega inme-
diatamente a una mezcla de 216 g. de α -cloroacrilonitrilo
anhidro y 30 g. de fluoborato cúprico anhidro, enfriada pre-
viamente a -78° C. La mezcla reaccionante se evapora a la
mitad de su volumen original a temperatura no mayor de 0° C
30 y el concentrado se agita a 0° C durante 48 horas. La mez-

409167

-27 -



1 cla reaccionante se vierte entonces en 200 ml. de solución
saturada de cloruro de sodio y se extrae 3 veces con éter.
Los extractos combinados se lavan con solución saturada de
5 bicarbonato de sodio (2 x 200 ml.) y solución saturada de
cloruro de sodio (2 x 200 ml.), se secan sobre sulfato de mag
nesio y evaporan a sequedad bajo presión reducida. El resi-
duo resultante se purifica por filtración a través de 100 g.
de gel de sílice usando benceno como eluyente, obteniendo
así el 2-cloro-2-ciano- Δ^5 -7-sin-benciloximetilbiciclo-
10 (2.2.1) heptano puro.

PREPARACION 2.

15 A una suspensión bien agitada de 74,1 g. de ciclo
pentadieniltalio en 100 ml. de éter anhidro enfriada entre
-20° y -22° C (temperatura interna) en un baño de hielo -
seco-tetracloruro de carbono, bajo atmósfera de argón, se
agregan gota a gota en un período de 15 minutos, 20,13 g. -
de éter clorometil-metílico y la suspensión se agita a una
temperatura comprendida entre -20° y -22° C durante 7 ho--
ras. La mezcla reaccionante se filtra entonces en un matraz
20 pre-enfriado (-70° C, baño de hielo seco-acetona) y el re-
siduo de cloruro de talio se lava con 3 porciones de 100 ml.
de éter frío (-70° C). El filtrado combinado se agrega gota
a gota empleando un embudo de separación provisto de enfria
miento con hielo seco a una suspensión de 29,65 g. de te-
25 trafluoborato cúprico en 87,5 g. de α -cloroacrilonitrilo -
anhidro mantenida a 0° C. Cuando la adición es completa, se
agita la mezcla en la oscuridad a 0° C durante 18 horas.

30 Se agregan entonces 100 ml. de solución saturada
de cloruro de sodio y la mezcla de reacción se extrae con -
éter. Los extractos etéreos se lavan sucesivamente con solu-

409167

- 28 -



1 ción saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml.) y clo-
ruro de sodio (2 x 100 ml.) y secan sobre sulfato de magne-
sio. Por evaporación del disolvente bajo presión reducida
a la temperatura ambiente se obtiene el 2-cloro-2-ciano- Δ^5 -
5 7-sin-metoximetilbiciclo-(2.2.1) heptano como aceite amari-
llo pálido.

PREPARACION 3.

A una solución agitada de 100 g. de 2-cloro-2-
ciano- Δ^5 -7-sin-benciloximetilbiciclo-(2.2.1) heptano en
10 368 ml. de dimetilsulfóxido se agrega gota a gota, en un
período de 15 minutos y bajo atmósfera de argón, una solu-
ción caliente de 105,2 g. de hidróxido de potasio en 52,6
ml. de agua. La mezcla reaccionante se agita durante 28 ho-
ras a la temperatura ambiente, se diluye a 2 veces su volu-
men con agua helada y se extrae varias veces con éter. El
15 extracto orgánico combinado se lava dos veces con solución
saturada de carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de mag-
nesio y evapora a sequedad. El residuo se purifica por des-
tilación bajo alto vacío (0,6 mm.), para dar la 7-sin-benci-
20 loximetil-2-norbornen-5-ona, homogénea por c.p.d.

Por el mismo procedimiento, pero usando 2-cloro-
2-ciano- Δ^5 -7-sin-metoximetilbiciclo-(2.2.1) heptano en -
vez de 2-cloro-2-ciano- Δ^5 -7-sin-benciloximetilbiciclo- -
(2.2.1) heptano se obtiene 7-sin-metoximetil-2-norbornen-5-
25 ona.

PREPARACION 4.

A una suspensión de 55 g. de ácido m-cloroperben-
zoico y 43,5 g. de bicarbonato de sodio en 570 ml. de cloru-
ro de metileno anhidro se agregan 57 g. de 7-sin-benciloxi-
30 metil-2-norbornen-5-ona en un período de 15 minutos y con

409167

-29 -



1 agitación, manteniendo la temperatura a aproximadamente
25° C. La mezcla reaccionante se agita durante 3 horas más
y se diluye con cloruro de metileno. La mezcla resultante se
5 agita vigorosamente con 470 ml. de solución acuosa saturada
de sulfito de sodio, se separa la capa orgánica y se lava con
solución saturada de sulfito de sodio. La fase acuosa se -
extrae con cloruro de metileno y los extractos orgánicos -
combinados se secan sobre sulfato de magnesio y evaporan a
sequedad bajo presión reducida, para dar el 2-oxa-3-oxo- Δ^5
10 -8-sin-benciloximetilbiciclo-(3.2.1) octano como aceite ho-
mogéneo.

Por el mismo procedimiento pero usando 7-sin-me-
toximetil-2-norbornen-5-ona en lugar de 7-sin-benciloxime-
til-2-norbornen-5-ona se obtiene 2-oxa-3-oxo- Δ^5 -8-sin-meto-
15 ximetilbiciclo-(3.2.1) octano.

PREPARACION 5.

A una solución de 60 g. de 2-oxa-3-oxo- Δ^5 -8-sin-
benciloximetilbiciclo-(3.2.1) octano en 70 ml. de metanol
se agrega una solución de 30 g. de hidróxido de sodio en -
20 247 ml. de agua, a 0° C y la mezcla resultante se agita a
la temperatura ambiente durante 3 horas. Se evapora enton-
ces el metanol al vacío a una temperatura inferior a 30° C,
se enfría a 0° C y se extrae con éter para eliminar los pro-
ductos insaponificables. La fase acuosa se neutraliza con
25 dióxido de carbono y se trata inmediatamente con una solución
de 188,1 g. de yodo y 369 g. de yoduro de potasio en 275 -
ml. de agua. La mezcla reaccionante se agita durante 48 ho-
ras a 0° C y se diluye con solución de sulfito de sodio has-
ta decoloración completa. Se satura entonces con tartrato
30 de sodio y potasio y se extrae con cloruro de metileno. Los

409167



1 extractos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio y -
evaporan a sequedad bajo presión reducida. El residuo oleo-
so se cristaliza de éter-cloruro de metileno para dar la -
1,2'-lactona del ácido (2'α,4'α-dihidroxi-3'β-yodo-5'β-
5 benciloximetilciclopent-1'α-il) acético en forma pura.

Por el mismo procedimiento el 2-oxa-3-oxo-Δ⁵-8-
sin-metoximetilbiciclo-(3.2.1) octano se convierte en la -
1,2'-lactona del ácido (2'α,4'α-dihidroxi-3'β-yodo-5'β-
metoximetilciclopent-1'α-il) acético.

10 PREPARACION 6.

Una mezcla de 2,5 g. de la 1,2'-lactona del ácido
(2'α,4'α-dihidroxi-3'β-yodo-5'β-benciloximetilciclopent-
1'α-il) acético, 2,5 ml. de piridina y 5 ml. de anhídrido
acético se mantiene a la temperatura ambiente durante 30 mi-
15 nutos. Los disolventes se evaporan entonces bajo presión re-
ducida y el residuo se cristaliza de éter, para dar la 1,2'-
lactona del ácido (2'α-hidroxi-4'α-acetoxi-3'β-yodo-5'β-
benciloximetilciclopent-1'α-il) acético.

En forma similar, la 1,2'-lactona del ácido (2'α,
20 4'α-dihidroxi-3'β-yodo-5'β-metoximetilciclopent-1'α-il)
acético se convierte en el 4'-acetoxi-derivado correspondien-
te.

PREPARACION 7.

A una solución de 2 g. de la 1,2'-lactona del áci-
25 do (2'α-hidroxi-4'α-acetoxi-3'β-yodo-5'β-benciloximetil-
ciclopent-1'α-il) acético en 20 ml. de ácido acético se -
agregan 1,4 ml. de agua y 2 g. de acetato de plata y la mez-
cla se calienta a reflujo durante 2 horas. El yoduro de pla-
ta se separa por filtración y se lava varias veces con ace-
30 tato de etilo. Los filtrados orgánicos combinados se evapo-

409167.



1 ran a sequedad bajo presión reducida, el residuo se diluye
con acetato de etilo y se filtra el material insoluble. Por
evaporación del filtrado a vacío se obtiene una mezcla de
la 1,2'-lactona del ácido (2' α , 3' α -dihidroxi-4' α -acetoxi
5 -5' β -benciloximetilciclopent-1' α -il) acético y la 1,2'-
lactona del ácido (2' α , 4' α -dihidroxi-3' α -acetoxi-5' β -
benciloximetilciclopent-1' α il) acético como un aceite, que
se convierte en la 1,2'-lactona del ácido (2' α -hidroxi-3' α ,
4' α -diacetoxi-5' β -benciloximetildiclopent-1' α -il) acético
10 por esterificación con anhídrido acético en piridina, de -
acuerdo con el método de la Preparación 6.

En forma similar pero usando como materia prima
la 1,2'-lactona del ácido (2' α -hidroxi-4' α -acetoxi-3' β -
yodo-5' β -metoximetilciclopent-1' α -il) acético se obtiene
15 la 1,2'-lactona del ácido (2' α -hidroxi-3' α , 4' α -diacetoxi
-5' β -metoximetilciclopent-1' α -il) acético.

EJEMPLO 1.

A.- A una suspensión prehidrogenada de 1 g. de
catalizador de paladio sobre carbón al 10% en 50 ml. de di-
20 metoxietano se agregan 5 g. de la 1,2'-lactona del ácido -
(2' α -hidroxi-3' α , 4' α -diacetoxi-5' β -benciloximetilciclo-
pent-1' α -il) acético y 1,25 ml. de ácido perclórico y la
mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno hasta que cesa
la absorción de hidrógeno. Se filtra entonces el cataliza-
25 dor y lava con éter y los filtrados orgánicos combinados se
evaporan a sequedad bajo presión reducida, para dar la 1,2'-
lactona del ácido (2' α -hidroxi-3' α , 4' α -diacetoxi-5' β -hidro
ximetilciclopent-1' α -il) acético, que se purifica por c.p.
30 d. usando cloruro de metileno-acetato de etilo (9:1) como
eluyente.



1 B.- Una solución agitada de 15 g. de la 1,2'-lactona del ácido (2' α -hidroxi-3' α ,4' α -diacetoxi-5' β -metoximetilciclopent-1' α -il) acético en 190 ml. de cloruro de metileno anhidro se enfría a -78° C en un baño de hielo seco-
5 acetona y se trata con 25 ml. de tribromuro de boro. La mezcla agitada se lleva rápidamente a 0° C y se mantiene a esa temperatura durante 50 minutos. A la solución resultante se agregan entonces 270 ml. de éter para descomponer el exceso de tribromuro de boro, manteniendo la mezcla reaccionante a 0° C. Se vierte entonces sobre una suspensión vigorosa-
10 mente agitada de 95 g. de bicarbonato de sodio en 500 ml. de una solución saturada de tartrato de sodio y potasio; la capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y evaporan a sequedad bajo -
15 presión reducida, para dar la 1,2'-lactona del ácido (2' α -hidroxi-3' α ,4' α -diacetoxi-5' β -hidroximetilciclopent-1' α -il) acético, idéntica a la obtenida en la parte A.

EJEMPLO 2.

20 A.- Preparación del complejo trióxido de cromo-dipiridina. A 600 ml. de piridina anhidra se agregan con agitación, a una temperatura entre 10° y 15° C y en un período de 15 minutos, 80 g. de trióxido de cromo que ha sido
25 secado previamente a 110° C durante 48 horas. La mezcla reaccionante se agita durante 30 minutos más y se filtra rápidamente en ausencia de humedad. El sólido se lava con pentano anhidro, se seca y se guarda en un desecador.

30 B.- A una suspensión de 20 g. de tierra de diatomeas (secada durante 24 horas a 105° C) y 11,8 g. del complejo trióxido de cromo-dipiridina en 120 ml. de cloruro de me-

409167



1 tileno anhidro, enfriada a -5°C , se agregan con agitación
1,3 g. de la 1,2'-lactona del ácido (2' α -hidroxi-3' α ,4' α -
-diacetoxi-5' β -hidroximetilciclopent-1' α -il) acético y la
mezcla se agita durante 10 minutos más, manteniendo la tem-
5 peratura entre -5°C y 0°C ; se agregan entonces 40 g. de -
bisulfito de sodio monohidratado y la mezcla se agita duran
te 10 minutos más, se filtra a través de sulfato de magne-
sio y los sólidos se lavan con cloruro de metileno, reci-
biendo el filtrado en un matraz enfriado a -60°C en un baño
10 de hielo seco-acetona. Los filtrados combinados se evaporan
a sequedad bajo presión reducida, a una temperatura inferior
a 0°C , obteniéndose la 1,2'-lactona del ácido (2' α -hidroxi-
-3' α ,4' α -diacetoxi-5' β -formilciclopent-1' α -il) acético
como aceite homogéneo.

15

EJEMPLO 3.

A.- Preparación del 2-oxoheptilfosfonato de dime-
tilo. Una solución de 100 g. de metilfosfonato de dimetilo
en 670 ml. de tetrahidrofurano anhidro se enfría a -78°C -
bajo atmósfera de argón. A la solución fría se agregan con
20 agitación, gota a gota y bajo atmósfera de argón, 495 ml. -
de una solución 0,1 molar de N-butil-litio en tetrahidrofur-
ano, manteniendo la temperatura a -70°C . Cuando se termi-
na la adición, la mezcla reaccionante se mantiene bajo las
mismas condiciones durante 10 minutos adicionales, se agre-
25 ga entonces cuidadosamente una solución de 58 ml. de caproa-
to de metilo disueltos en 187 ml. de tetrahidrofurano, man-
teniendo la temperatura a -78°C . La mezcla reaccionante se
agita durante 2 horas a -78°C y después durante 4 horas a
la temperatura ambiente. El exceso de base se neutraliza con
30 ácido acético y el disolvente se evapora a alto vacío. El



1 residuo se disuelve en éter-agua (1:1, 950 ml. de cada uno),
se separa la fase etérea, se lava con agua y seca sobre sul-
fato de magnesio. Se evapora el éter y el residuo se puri-
fica por destilación al vacío, obteniéndose el 2-oxoheptil-
5 fosfonato de dimetilo puro.

B.- A una suspensión de 101 mg. de hidruro de so-
dio (lavado previamente con pentano, bajo argón) en 30 ml.
de dimetoxietano recién destilado sobre hidruro de litio y
aluminio se agrega con agitación y bajo atmósfera de argón,
10 una solución de 410 mg. de 2-oxoheptilfosfonato de dimetilo
en 5 ml. de dimetoxietano anhidro. La mezcla reaccionante -
se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente y se
le agregan 500 mg. de la 1,2'-lactona del ácido (2' α -hidro-
xi-3' α ,4' α -diacetoxi-5' β -formilciclopent-1' α -il)acético
15 disueltos en 10 ml. de dimetoxietano. La mezcla reaccionan-
te se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas más,
se neutraliza entonces cuidadosamente con ácido acético (a
pH 7) y se evapora a sequedad bajo presión reducida a una
temperatura inferior a 30° C. El residuo sólido se purifi-
ca por cromatografía sobre alúmina alcalina usando cloro-
20 formo-acetona (90:10) como eluyente, para obtener la 1,2'-
lactona del ácido [2' α -hidroxi-3' α ,4' α -diacetoxi-5' β -
(3"-oxo-oct-1"(t)-en-1"-il) ciclopent-1' α -il] acético, la
1,2'-lactona del ácido [2' α -hidroxi-3' α -acetoxi-5' β -(3"-
25 oxo-oct-1"(t)-en-1"-il) ciclopent-4'-en-1' α -il] acético y
una pequeña cantidad de 2-oxoheptilfosfonato de dimetilo.

EJEMPLO 4.

A una solución agitada de 1 g. de la 1,2'-lactona
del ácido [2' α -hidroxi-3' α -acetoxi-5' β -(3"-oxo-oct-1"
30 (t)-en-1"-il) ciclopent-4'-en-1' α -il] acético en 10 ml. de

409167

- 35 -



1 dimetoxietano recién destilado sobre hidruro de litio y alu-
minio se agregan 5 ml. de reactivo de borohidruro de zinc en
dimetoxietano anhidro. La mezcla reaccionante se agita du-
rante una hora más a la temperatura ambiente y se trata con
5 solución saturada de bitartrato de sodio hasta que cesa el
desprendimiento de gas. Se diluye entonces con cloruro de me-
tileno, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a -
sequedad a vacío, a una temperatura inferior a 30° C, para
10 dar la 1,2'-lactona del ácido [2'α-hidroxi-3'α-acetoxi-
5'β-(3"α-hidroxi-oct-1"(t)-en-1"-il) ciclopent-4'-en-1'α-il]
acético en mezcla con el 3"β-hidroxi-isómero.

Esta mezcla oleosa se separa en los isómeros in-
dividuales por cromatografía en placa delgada usando una mez-
cla de cloruro de metileno-acetona (75:25) como eluyente.

15 El reactivo de borohidruro de zinc se prepara a
partir de 0,025 mol de cloruro de zinc fundido y 0,050 mol
de borohidruro de sodio en 50 ml. de dimetoxietano, agitan-
do la mezcla durante 16 horas y filtrando el material inso-
luble bajo atmósfera de argón.

20 EJEMPLO 5.

Una solución de 2,8 g. de 1,2'-lactona del ácido
[2'α-hidroxi-3'α-acetoxi-5'β-(3"α-hidroxi-oct-1"(t)-en-
1"-il) ciclopent-4'-en-1'α-il] acético en 45 ml. de meta-
nol se trata con 1,255 g. de carbonato de potasio anhidro y
25 la mezcla reaccionante se agita durante 1 hora a la tempera-
tura ambiente. Se enfría entonces a 0° C y se neutraliza -
con ácido clorhídrico acuoso al 10 % hasta obtener un pH de
2-3. Se agrega acetato de etilo y la solución orgánica se
lava con agua a neutralidad, se seca sobre sulfato de magne-
sio y evapora a sequedad al vacío, para dar 500 mg. de la
30

409167



1572

1 1,2'-lactona del ácido [2'α,3'α-dihidroxi-5'β-(3"α-hidroxi-oct-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-4'-en-1'α-il] acético, que se puede purificar por cromatografía en placa delgada.

5 EJEMPLO 6.

A una solución de 1,4 g. de la 1,2'-lactona del ácido [2'α-hidroxi-3'α-acetoxi-5'β-(3"β-hidroxi-oct-1"(t)-en-1"-il) ciclopent-4'-en-1'α-il] acético en 85 ml. de tetrahidrofurano anhidro se agregan 3,2 g. de dióxido de manganeso y la mezcla reaccionante se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos; se agregan porciones de 3,2 g. de dióxido de manganeso a intervalos de 30 minutos, repitiendo esta operación 7 veces. Se filtra el dióxido de manganeso y se lava cuidadosamente el material sólido con acetona caliente. Los filtrados orgánicos combinados se evaporan a sequedad bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en placa delgada, obteniéndose así la 1,2'-lactona del ácido [2'α-hidroxi-3'α-acetoxi-5'β-(3"-oxo-oct-1"(t)-en-1"-il) ciclopent-4'-en-1'α-il] acético, en forma pura, idéntica al producto obtenido en el Ejemplo 3.

EJEMPLO 7.

A una solución de 2 g. de la 1,2'-lactona del ácido [2'α,3'α-dihidroxi-5'β-(3"α-hidroxi-oct-1"(t)-en-1"-il) ciclopent-4'-en-1'α-il] acético en 20 ml. de cloruro de metileno se agregan 20 mg. de ácido p-toluensulfónico, y 2 ml. de dihidropirano recién destilado. La mezcla reaccionante se agita durante 15 minutos a la temperatura ambiente, se agregan unas gotas de piridina y se diluye con éter. La solución etérea se lava con 100 ml. de solución acuosa

409167

-37 -



de cloruro de sodio al 50% y después con solución saturada de cloruro de sodio. Se separa la fase orgánica, se seca - sobre sulfato de magnesio y evapora a sequedad bajo presión reducida, a aproximadamente 0° C. El residuo oleoso se purifica por cromatografía en placa delgada usando cloroformo-metanol (9:1) como eluyente, para producir la 1,2'-lactona del ácido [2'α-hidroxi-3'α-tetrahidropirani-loxi-5'β-(3''α-tetrahidropirani-loxi-oct-1''(t)-en-1''-il) ciclopent-4'-en-1'α-il] acético.

EJEMPLO 8.

Se disuelve un gramo de la 1,2'-lactona del ácido [2'α-hidroxi-3'α-tetrahidropirani-loxi-5'β-(3''α-tetrahidropirani-loxi-oct-1''(t)-en-1''-il) ciclopent-4'-en-1'α-il] acético en 20 ml. de tolueno anhidro. La solución se enfría a -60° C y a la solución fría se agrega una solución de 650 mg. de hidru-ro de diisobutilaluminio en 2,7 ml. de tolueno anhidro, agitando la mezcla reaccionante a -60° C durante 15 minutos. Se diluye entonces con metanol hasta que cesa el desprendimiento de gas, la mezcla se agita durante 15 - minutos más a la temperatura ambiente y se diluye con éter. Se separa entonces la fase orgánica, se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y evapora a sequedad a aproximadamente 0° C para producir [2'α-hidroxi-3'α-tetrahidropirani-loxi-5'β-(3''α-tetrahidropirani-loxi-oct-1''(t)-en-1''-il) ciclopent-4'-en-1'α-il] acetaldehído 1,2'-hemiacetal.

EJEMPLO 9.

Una suspensión agitada de 440 mg. de hidru-ro de sodio en 5 ml. de dimetilsulfóxido anhidro se calienta a -80° C durante media hora, bajo atmósfera de argón; 1,4 ml.



409167

1 de la solución resultante se agregan a una solución de 380
mg. del bromuro del ácido 5-trifenilfosfoniopentanoico en
0,8 ml. de dimetilsulfóxido anhidro, bajo atmósfera de ar-
gón y con agitación. La mezcla reaccionante se agita duran-
5 te 5 minutos y se agregan 150 mg. de [2'α-hidroxi-3'α-tetrahidropirani-
loxi-5'β-(3"α-tetrahidropirani-
loxi-oct-1" (t)-en-1"-il) ciclopent-4'-en-1'α-il] acetaldehído 1,2'-
hemiacetal, disueltos en 1 ml. de dimetilsulfóxido y la mez-
cla reaccionante se agita a la temperatura ambiente durante
10 18 horas. Se evapora entonces el disolvente bajo presión -
reducida a una temperatura inferior a 35° C, y el residuo se
disuelve en 10 ml. de agua. Los productos neutros se extraen
con acetato de etilo-éter (1:1) (4 x 4 ml.). La fase acuo-
sa se acidula con solución saturada de ácido oxálico a pH 2
15 y se extrae varias veces con una mezcla de pentano: éter
dietílico (1:1). Los extractos orgánicos combinados se la-
van con solución saturada de cloruro de sodio, se secan so-
bre sulfato de magnesio y evaporan a sequedad a una tempera-
tura no mayor de 20° C. Por purificación del residuo por -
20 cromatografía en placa delgada usando cloroformo: metanol
(9:1) como eluyente se obtiene el ácido 9α-hidroxi-10α,
15α-bistetrahidropirani-
loxi-prosta-5-cis-11,13-trans-trie-
noico puro.

25 El bromuro del ácido 5-trifenilfosfoniopentanoico
usado como reactivo se prepara por reflujo de una mezcla -
de 9,5 g. del ácido 5-bromopentanoico, 14,4 g. de trifeni-
l-fosfina y 100 ml. de acetonitrilo durante aproximadamente -
70 horas. La materia insoluble se separa por filtración y
el filtrado se concentra a un volumen pequeño. El producto
30 se cristaliza agregando éter y se purifica adicionalmente -



409167

1 durante 2 recristalizaciones sucesivas de acetonitrilo-éter.

EJEMPLO 10.

5 Una mezcla de 173 mg. del ácido 9α -hidroxi- 10α ,
 15α -bistetrahidropiraniioxiprost-5-cis-11,13-trans-trieno-
co, 0,45 ml. de tetrahidrofurano y 4,5 ml. de ácido acéti-
co acuoso al 65% se agita a 40°C durante 4 horas, se en-
fría a 0°C y se evapora a sequedad bajo presión reducida;
10 el residuo oleoso se purifica por cromatografía en placa -
delgada usando cloroformo: metanol (9:1) como eluyente, ob-
teniéndose así el ácido 9α , 10α , 15α -trihidroxiprost-5-
cis-11,13-trans-trienoico puro (10α -hidroxi-11-desoxi-11-
deshidro-PGF₂ α).

15 En otro experimento se mantiene la mezcla reac-
cionante a la temperatura ambiente durante 18 horas, obte-
niéndose los mismos resultados.

EJEMPLO 11.

20 A una solución de 100 mg. del ácido 9α -hidroxi-
 10α , 15α -bistetrahidropiraniioxiprost-5-cis-11,13-trans-
trienoico en 10 ml. de metanol se agrega una solución de -
50 mg. de ácido oxálico en 1 ml. de agua y la mezcla reac-
cionante se mantiene a la temperatura ambiente durante 1 ho-
ra. Se diluye entonces con agua y se extrae con cloruro de me-
tileno. El extracto orgánico se lava con solución de cloru-
ro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y evapora a
25 sequedad bajo presión reducida. El residuo oleoso se puri-
fica por c.p.d. usando cloroformo metanol (9:1) como eluyen-
te obteniéndose así el ácido 9α , 10α , 15α -trihidroxiprost-
5-cis-11,13-trans-trienoico puro, idéntico al obtenido en
30 el Ejemplo anterior.

EJEMPLO 12.

Una solución de 100 mg. del ácido 9 α -hidroxi-10 α ,15 α -bistetrahidropirani-loxiprosta-5-cis-11,13-trans-trienoico en 4 ml. de acetona purificada se enfría a -10 $^{\circ}$ C y se trata bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación, con 0,15 ml. de una solución de ácido crómico 8 N (preparada por mezcla de 26 g. de trióxido de cromo con 23 ml. de ácido sulfúrico concentrado y dilución con agua hasta 100 ml.). La mezcla reaccionante se agita durante 30 minutos más a -10 $^{\circ}$ C se agregan entonces 0,15 ml. de isopropanol para destruir el exceso de reactivo y la mezcla se diluye con acetato de etilo. La solución se lava inmediatamente con solución de cloruro de sodio (3 veces), se seca sobre sulfato de magnesio y evapora a sequedad bajo presión reducida, para dar el ácido 9-ceto-10 α ,15 α -bistetrahidropirani-loxiprosta-5-cis-11,13-trans-trienoico, que se purifica por c.p.d. usando - cloroformo-metanol (9:1) como eluyente.

Por hidrólisis de los grupos tetrahidropirani-loxi con ácido acético-agua (65:35), de acuerdo con el método - del Ejemplo 10 se obtiene el ácido 9-ceto-10 α ,15 α -dihidroxiprosta-5-cis-11,13-trans-trienoico (10 α -hidroxi-11-desoxi-11-deshidro PGE₂).

EJEMPLO 13.

A una suspensión de 50 g. de tierra de diatomeas - (secada durante 24 horas a 105 $^{\circ}$ C) y 45,2 g. del complejo - trióxido de cromo-dipiridina en 500 ml. de cloruro de metileno anhidro, enfriada de 0 $^{\circ}$ a 2 $^{\circ}$ C, se agregan con agitación 5 g. de la 1,2'-lactona del ácido (2' α -hidroxi-3' α , 4' α -diacetoxi-5' β -hidroximetilciclopent-1' α -il) acético, en 500 ml. de cloruro de metileno y la mezcla se agita du-

409167

- 41 -



1 rante 10 minutos más, manteniendo la temperatura a aproxi-
madamente 0° C; se agregan entonces 90 g. de bisulfato de
sodio y la mezcla se agita durante 10 minutos más, se fil-
tra el material sólido y se lava bien con acetato de etilo.
5 A los filtrados combinados se agregan 5 g. de carbonato de
sodio y la mezcla se agita durante 15 minutos, la materia
sólida se filtra y lava bien con acetato de etilo, los fil-
trados combinados se lavan con agua, secan sobre sulfato de
magnesio y evaporan a sequedad a vacío, a aproximadamente
10 0° C, para dar la 1,2'-lactona del ácido (2'α-hidroxi-3'α-
acetoxi-5'β-formilciclopent-4'-en-1'α-il) acético como un
aceite homogéneo.

EJEMPLO 14.

15 A una suspensión prehidrogenada de 300 mg. de ca-
talizador de paladio sobre carbón al 5% en 20 ml. de dime-
toxietano se agrega una solución de 500 mg. de la 1,2'-lac-
tona del ácido (2'α-hidroxi-3'α-acetoxi-5'β-formilciclopent
-4'-en-1'α il) acético, en 40 ml. de dimetoxietano y la mez-
cla se agita bajo atmósfera de hidrógeno hasta que cesa la
20 absorción de hidrógeno. El catalizador se separa entonces
por filtración y se lava con acetato de etilo. Los filtra-
dos orgánicos combinados se evaporan a sequedad, para dar la
1,2'-lactona del ácido (2'α-hidroxi-3'α acetoxi-5'β-formil-
ciclopent-1'α -il) acético, que se puede purificar por cro-
25 matografía en placa delgada usando benceno-dioxano (90:10)
como eluyente.

EJEMPLO 15.

30 A una suspensión de 0,476 g. de hidruro de sodio
(lavado previamente con pentano, bajo argón) en 112 ml. de
dimetoxietano recién destilado sobre hidruro de litio y alu

409167

- 42 -



1 minio se agrega, con agitación y bajo atmósfera de argón,
una solución de 3,5 g. de 2-oxoheptilfosfonato de dimetilo,
5 preparado como se describe en el Ejemplo 3 en 41 ml. de di-
metoxietano anhidro. La mezcla reaccionante se agita duran-
te 30 minutos a la temperatura ambiente y se agregan 1,4 g.
de la 1,2'-lactona del ácido (2' α -hidroxi-3' α -acetoxi-5' β -
formilciclopent-1' α -il) acético disueltos en 40 ml. de di-
metoxietano. La mezcla reaccionante se agita a la tempera-
tura ambiente durante 2 horas más, se neutraliza entonces
10 cuidadosamente con ácido acético (a pH 7) y se evapora a se-
quedad bajo presión reducida a una temperatura inferior a
30° C. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se
filtra a través de Celite, tierra de diatomeas. El filtrado
se evapora a sequedad y el residuo se purifica por cromato-
15 grafía usando una placa de gel de sílice de 80 x 20 cm. y
una mezcla de cloruro de metileno-acetato de etilo (80:20)
como eluyente, para obtener la 1,2'-lactona del ácido [2' α -
hidroxi-3' α -acetoxi-5' β -(3"-oxo-oct-1"(t)-en-1"-il) ciclo-
pent-1' α -il] acético en forma pura.

20 EJEMPLO 16.

A una solución agitada de 330 mg. de la 1,2'-lac-
tona del ácido [2' α -hidroxi-3' α -acetoxi-5' β -(3"-oxo-oct-
1"(t)-en-1"-il) ciclopent-1' α -il] acético en 3 ml. de -
25 dimetoxi-etano recién destilado sobre hidruro de litio y
aluminio se agregan 0,6 ml. del reactivo de borohidruro de
zinc en dimetoxietano anhidro, preparado como se describe
en el Ejemplo 4. La mezcla reaccionante se agita durante 90
minutos a la temperatura ambiente y se trata con solución
30 saturada de bitartrato de sodio y potasio hasta que cesa
el desprendimiento de gas. Se diluye entonces con cloruro



409167

1 de metileno, se seca sobre sulfato de magnesio y evapora a
sequedad a vacío, a una temperatura inferior a 30° C, para
dar la 1,2'-lactona del ácido [2'α-hidroxi-3'α-acetoxi-
5'β-(3"α-hidroxi-oct-1"(t)-en-1"-il) ciclopent-1'α-il] -
5 acético en mezcla con el 3"β-hidroxi-isómero.

Esta mezcla oleosa se separa en los isómeros in-
dividuales por c.p.d. usando una mezcla de cloruro de meti-
leno-éter (70:30) como eluyente.

EJEMPLO 17.

10 Una solución de 260 mg. de 1,2'-lactona del ácido
[2'α-hidroxi-3'α-acetoxi-5'β-(3"α-hidroxi-oct-1"(t)-en-
1"-il) ciclopent-1'α-il] acético en 3,4 ml. de metanol se
trata con 117 mg. de carbonato de potasio anhidro y la mez-
cla reaccionante se agita durante 1 hora a la temperatura
15 ambiente. Se enfría entonces a 0°C y se neutraliza con áci-
do clorhídrico acuoso al 10% hasta obtener un pH de 2-3. Se
agrega acetato de etilo y la solución orgánica se lava con
solución saturada de tartrato de sodio y potasio, se seca
sobre sulfato de magnesio y evapora a sequedad al vacío, para
20 dar la 1,2'-lactona del ácido [2'α,3'α-dihidroxi-5'β -
(3"α-hidroxi-oct-1"(t)-en-1"-il) ciclopent-1'α-il] acético.

EJEMPLO 18.

A una solución de 1,65 g. de la 1,2'-lactona del
ácido [2'α,3'α-dihidroxi-5'β-(3"α-hidroxi-oct-1"(t)-en-
25 1"-il) ciclopent-1'α-il] acético en 16,5 ml. de cloruro -
de metileno se agregan 16,5 mg. de ácido p-toluensulfónico
y se elimina la humedad por destilación azeotrópica con te-
trahidrofurano-tolueno (tres veces). Se enfría la mezcla a
la temperatura ambiente y se trata con 1,65 ml. de dihidropi

30



1 rano recién destilado. La mezcla reaccionante se agita du-
rante 15 minutos a la temperatura ambiente, se agregan unas
gotas de piridina y se diluye con éter. La solución etérea
se lava con 100 ml. de solución acuosa de cloruro de sodio
5 al 50% y después con solución saturada de cloruro de sodio.
Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magne-
sio y evapora a sequedad bajo presión reducida, a aproxima-
damente 02 C. El residuo oleoso se purifica por c.p.d. usando
cloroformo-metanol (9:1) como eluyente, para producir la
10 1,2'-lactona del ácido [2'α-hidroxi-3'α-tetrahidropirani-
loxi-5'β-(3"α-tetrahidropirani-oxioct-1"(t)-en-1"-il) ciclo-
pent-1'α-il] acético en forma pura.

EJEMPLO 19.

Se disuelven 384 mg. de la 1,2'-lactona del ácido
15 [2'α-hidroxi-3'α-tetrahidropirani-oxi-5'β-(3"α-tetrahi-
dropirani-oxioct-1"(t)-en-1"-il) ciclopent-1'α-il] acético
en 7,7 ml. de tolueno anhidro. La solución se enfría a -602
C y a la solución fría se le agrega una solución de 250 mg.
de hidruro de diisobutilaluminio en 1,25 ml. de tolueno an-
20 hidro, agitando la mezcla reaccionante a -602 C durante 30 -
minutos. Se diluye entonces con metanol hasta que cesa el -
desprendimiento de gas. La mezcla se agita durante 15 minu-
tos más a la temperatura ambiente y diluye con éter. Se sepa-
ra entonces la fase orgánica, se lava con solución saturada
25 de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y eva-
pora a sequedad a aproximadamente 02 C para producir [2'α-
hidroxi-3'α-tetrahidropirani-oxi-5'β-(3"α-tetrahidropirani-
loxi-1"(t)-en-1"-il) ciclopent-1'α-il] acetaldehído, 1,2'-
-hemiacetal.

30

409167

-45 -

EJEMPLO 20.

Una suspensión agitada de 440 mg. de hidruro de sodio (lavado previamente con hexano destilado sobre pentóxido de fósforo) en 5 ml. de dimetilsulfóxido anhidro se calienta a 80° C durante media hora, bajo atmósfera de argón; 0,324 ml. de la solución resultante se agregan a una solución de 151 mg. de bromuro del ácido 5-trifenilfosfonio-pentanoico seco en 0,4 ml. de dimetilsulfóxido anhidro, bajo atmósfera de argón y con agitación. La mezcla reaccionante se agita durante 5 minutos y se agregan 60 mg. de [2'-hidroxi-3'- α -tetrahidropirani-5'- β -(3'- α -tetrahidropirani-1'-oxioct-1''(t)-en-1''-il) ciclopent-1'-il] acetaldehído, -1,2'-hemiacetal, disueltos en 0,5 ml. de dimetilsulfóxido y la mezcla reaccionante se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se evapora entonces el disolvente bajo presión reducida a una temperatura inferior a 35° C y el residuo se disuelve en 10 ml. de agua. Los productos neutros se extraen con acetato de etilo-éter (1:1) (4 x 4 ml.). La fase acuosa se acidula con solución saturada acuosa de ácido oxálico a pH 2 y se extrae varias veces con una mezcla de pentano:éter (1:1). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y evaporan a sequedad a una temperatura no mayor de 20° C. La purificación del residuo por c.p.d. usando cloroformo-metanol (9:1) como eluyente produce el ácido 9'-hidroxi-10',15'-bis-tetrahidropirani-5'-prosta-5-cis, 13-trans-dienoico en forma pura.

Una mezcla de 70 mg. del ácido 9'-hidroxi-10',15'-bis-tetrahidropirani-5'-prosta-5-cis, 13-trans-dienoico y 1,8 ml. de ácido acético acuoso al 65% se agita a 40° C



1 durante 4 horas, se enfría a 0° C y evapora a sequedad ba-
jo presión reducida, el residuo oleoso se purifica por c.p.
d. usando cloroformo-metanol (9:1) como eluyente, para dar
5 el ácido 9 α ,10 α ,15 α -trihidroxiprosta-5-cis-13-trans-die-
noico puro.

EJEMPLO 21.

Una solución de 40 mg. del ácido 9 α -hidroxi-10 α ,
15 α -bistetrahidropiraniioxiprosta-5-cis-13-trans-dienoico
en 1 ml. de acetona purificada se enfría a -10° C y se tra-
ta bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación, con 0,1 ml.
10 de una solución de ácido crómico 8N (preparada por mezcla
de 26 g. de trióxido de cromo con 23 ml. de ácido sulfúrico
concentrado y dilución con agua a 100 ml.). La mezcla reac-
cionante se agita durante 1 hora más a -10° C, se agrega -
15 entonces 0,1 ml. de isopropanol para destruir el exceso de
reactivo y la mezcla se diluye con 6 ml. de acetato de eti-
lo. La solución se lava inmediatamente con solución de clo-
ruro de sodio (3 veces), se seca sobre sulfato de magnesio
y evapora a sequedad bajo presión reducida, para dar el -
20 ácido 9-ceto-10 α ,15 α -bistetrahidropiraniioxiprosta-5-cis-
13-trans-dienoico, que se purifica por cromatografía en pla-
ca delgada usando cloroformo-metanol (9:1) como eluyente.

Por hidrólisis de los grupos tetrahidropiraniioxi
con ácido acético-agua (65:35), de acuerdo con el método -
25 del Ejemplo 10, se obtiene el ácido 9-ceto-10 α ,15 α -dihí-
droxiprosta-5-cis-13-trans-dienoico.

EJEMPLO 22.

Se disuelven 15 mg. del ácido 9-ceto-10 α ,15 α -
dihidroxiprosta-5-cis-13-trans-dienoico en una mezcla de 2
30 ml. de benceno y 3 ml. de acetona conteniendo 5 mg. de tris-

409167.



1 (trifenilfosfina) cloro-rodio, a la temperatura ambiente.
La mezcla resultante se agita bajo atmósfera de hidrógeno,
tomando partes alicuotas a intervalos periódicos. Las par-
tes alicuotas se esterifican con diazometano y se analizan
5 por cromatografía de gas líquido para determinar si la hi-
drogenación es completa. Cuando se determina que la hidroge-
nación se ha completado esencialmente (aproximadamente 6 ho-
ras), la mezcla de reacción se aplica a placas preparativas
de gel de sílice (G) impregnadas con 20% en peso de nitra-
10 to de plata, desarrollándolas con una mezcla de cloroformo:
metanol: ácido acético: agua en una proporción en volumen
de 95:75:1:0,6 partes. La zona que corresponde al ácido -
9-ceto-10 α ,15 α -dihidroxiprost-13-trans-enoico --
se eluye con una mezcla de cloroformo-metanol 90:10 (rela-
15 ción en volumen), obteniéndose el ácido 9-ceto-10 α ,15 α -
dihidroxiprost-13-trans-enoico puro.

Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento -
pero usando respectivamente como materias primas los corres-
pondientes derivados de prostaglandinas 5-cis-olefínicos, se
20 preparan respectivamente los compuestos siguientes:
ácido 9 α ,10 α ,15 α -trihidroxiprost-13-trans-enoico,
ácido 9-ceto-10 α ,15 α -dihidroxiprost-11,13-trans-dienoico
y ácido 9 α ,10 α ,15 α -trihidroxiprost-11,13-trans-dienoico.

EJEMPLO 23.

25 A una solución de 100 mg. del ácido 9 α ,10 α ,15 α -
trihidroxiprost-5-cis-11,13-trans-trienoico en 5 ml. de -
éter se agrega 1 ml. de una solución etérea de diazometano,
y la mezcla reaccionante se mantiene a la temperatura ambien-
te durante 10 minutos. Los disolventes y el exceso de reac-
30 tivo se eliminan por destilación a vacío y el residuo se pu-



1 rifica por cromatografía en placa delgada, para dar el éster metílico del ácido 9 α ,10 α ,15 α -trihidroxiprosta-5-cis-11,13-trans-trienoico.

5 En forma similar pero usando diazoetano en lugar de diazometano se obtiene el éster etílico del ácido 9 α ,10 α ,15 α -trihidroxiprosta-5-cis-11,13-trans-trienoico.

Similarmente el ácido 9 α ,10 α ,15 α -trihidroxiprosta-5-cis-13-trans-dienoico, ácido 9-ceto-10 α ,15 α -dihidroxiprosta-5-cis-11,13-trans-trienoico y 9-ceto-10 α ,15 α -dihidroxiprosta-5-cis-13-trans-dienoico se convierten en los ésteres metílico y etílico correspondientes.

Similarmente, se preparan los correspondientes ésteres metílicos y etílicos de los productos del Ejemplo 22.

15 EJEMPLO 24.

Una mezcla de 100 mg. del ácido 9 α ,10 α ,15 α -trihidroxiprosta-5-cis-11,13-trans-trienoico, 0,4 ml. de piridina y 0,8 ml. de anhídrido acético se mantiene a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla reaccionante se evapora entonces a sequedad bajo presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo. Se agregan 50 mg. de bisulfato de sodio y la solución se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evapora a sequedad para dar el ácido 9 α ,10 α ,15 α -triacetoxiprosta-5-cis-11,13-trans-trienoico.

25 Por el mismo procedimiento pero usando anhídridos propiónico, caproico y ciclopentilpropiónico como agentes esterificantes se obtienen respectivamente los 9 α ,10 α ,15 α -tripropionoxi-, 9 α ,10 α ,15 α -tricaproxi- y 9 α ,10 α ,15 α -triciclopentilpropionoxi derivados del ácido prosta-5-cis-

30

409167



1 11,13-trans-trienoico.

5 En forma similar el ácido 9-ceto-10 α ,15 α -dihidroxi-
prosta-5-cis-11,12-trans-trienoico y el ácido 9-ceto-10 α ,
15 α -dihidroxiprosta-5-cis-13-trans-dienoico y los productos
del Ejemplo 22, se convierten en los correspondientes diace-
tatos, dipropionatos, dicaproatos y dicitlopentilpropionatos.

EJEMPLO 25.

10 A una solución de 100 mg. del ácido 9-ceto-10 α ,
15 α -dihidroxiprosta-5-cis-11,13-trans-trienoico en 10 ml.
de metanol se agregan 3 ml. de una solución 0,1 N de hidró-
xido de sodio y la mezcla se agita a la temperatura ambien-
te durante 1 hora. Se evapora entonces a sequedad bajo pre-
sión reducida para dar la sal de sodio del ácido 9-ceto-10 α ,
15 α -dihidroxiprosta-5-cis-11,13-trans-trienoico.

15 Empleando 1,1 equivalentes molares de hidróxido
de potasio (en forma de una solución 0,1 N) en lugar de hi-
dróxido de sodio en el procedimiento anterior, se obtiene
la sal de potasio del ácido 9-ceto-10 α ,15 α -dihidroxiprosta-
5-cis-11,13-trans-trienoico.

20 Similarmente se obtienen las sales de sodio y po-
tasio de los otros derivados de ácido prostanoico obtenidos
en los ejemplos precedentes.

EJEMPLO 26.

25 A una solución de 100 mg. del ácido 9-ceto-10 α ,
15 α -dihidroxiprosta-5-cis-11,13-trans-trienoico en 10 ml.
de metanol se agrega una mezcla de 3 ml. de solución concen-
trada de hidróxido de amonio y 5 ml. de metanol. La mezcla
resultante se agita durante 2 horas a la temperatura ambien-
te y se evapora entonces a sequedad, para dar la sal de amo-
nio del ácido 9-ceto-10 α ,15 α -dihidroxiprosta-5-cis-11,13-

30



1 trans-trienoico.

Empleando dimetilamina, dietilamina o dipropilamina en lugar de hidróxido de amonio en el procedimiento anterior se obtienen las sales correspondientes del ácido
5 9-ceto-10 α ,15 α -dihidroxi-prosta-5-cis-11,13-trans-trienoico.

En forma similar se obtienen las sales de amonio, dimetilamina, dietilamina y dipropilamina respectivas del ácido 9 α ,10 α ,15 α -trihidroxi-prosta-5-cis-11,13-trans-trienoico, ácido 9-ceto-10 α ,15 α -dihidroxi-prosta-5-cis-13-trans-dienoico, ácido 9 α ,10 α ,15 α -trihidroxi-prosta-5-cis-13-trans-dienoico y de los productos del Ejemplo 22.

EJEMPLO 27.

A una solución de 400 mg. del ácido 9 α ,10 α ,15 α -trihidroxi-prosta-5-cis-11,13-trans-trienoico en 5 ml. de acetona anhidra y 2 ml. de 2,2-dimetoxipropano se agregan
15 5 mg. de ácido p-toluensulfónico y la mezcla reaccionante se mantiene a la temperatura ambiente durante 2 1/2 horas, Se agregan unas gotas de piridina y se eliminan los disolventes bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en placa delgada para dar el ácido 9 α ,10 α -isopropilidendioxi-15 α -hidroxi-prosta-5-cis-11,13-trans-trienoico.
20

En forma similar pero usando metil etil cetona, ciclohexanona o acetofenona en lugar de acetona se obtiene el ácido 9 α ,10 α -isobutilidendioxi-15 α -hidroxi-prosta-5-cis-11,13-trans-trienoico, el 9,10-ciclohexanonido del ácido 9 α ,10 α ,15 α -trihidroxi-prosta-5-cis-11,13-trans-trienoico y el 9,10-acetofenonido del ácido 9 α ,10 α ,15 α -trihidroxi-prosta-5-cis-11,13-trans-trienoico, respectivamente.
25
30

409167

-51 -



1 Similarmente, a partir del ácido $9\alpha,10\alpha,15\alpha$ -
trihidroxiprost-5-cis-13-trans-dienoico se obtienen:
ácido $9\alpha,10\alpha$ -isopropilidendioxi- 15α -hidroxiprost-5-cis-
13-trans-dienoico,
5 ácido $9\alpha,10\alpha$ -isobutilidendioxi- 15α -hidroxiprost-5-cis-
13-trans-dienoico,
9,10-ciclohexanonido del ácido $9\alpha,10\alpha,15\alpha$ -trihidroxipros-
ta-5-cis-13-trans-dienoico y
9,10-acetofenonido del ácido $9\alpha,10\alpha,15\alpha$ -trihidroxiprost-
10 -5-cis-13-trans-dienoico.

Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento pe-
ro usando respectivamente los productos correspondientes del
Ejemplo 22 como materias primas, se preparan los compuestos
siguientes:

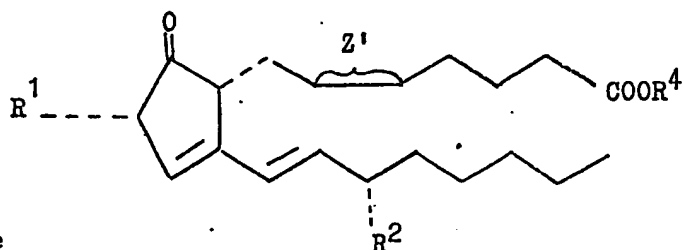
15 ácido $9\alpha,10\alpha$ -isopropilidendioxi- 15α -hidroxiprost-11,13-
trans-dienoico,
ácido $9\alpha,10\alpha$ -isobutilidendioxi- 15α -hidroxiprost-11,13-
trans-dienoico,
ácido $9\alpha,10\alpha$ -isopropilidendioxi- 15α -hidroxiprost-13-
20 trans-enoico,
ácido $9\alpha,10\alpha$ -isobutilidendioxi- 15α -hidroxiprost-13-trans-
enoico y
9,10-ciclohexanonidos y 9,10-acetofenonidos del ácido 9α ,
10 $\alpha,15\alpha$ -trihidroxiprost-11,13-trans-dienoico y del ácido
25 $9\alpha,10\alpha,15\alpha$ -trihidroxiprost-13-trans-enoico, respectiva-
mente.

Evidentemente, pueden introducirse muchas modifi-
caciones y variaciones a la invención descrita anteriormen-
te y en las Reivindicaciones posteriores, sin apartarse de
30 la esencia y el alcance de la misma.



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de nuevos derivados de prostaglandinas de fórmula:



donde

R^1 está seleccionado entre el grupo formado por hidroxí, grupos ésteres hidrolizables convencionales y grupos éteres hidrolizables convencionales;

R^2 es hidroxí, un grupo éster hidrolizable convencional o un grupo éter hidrolizable convencional;

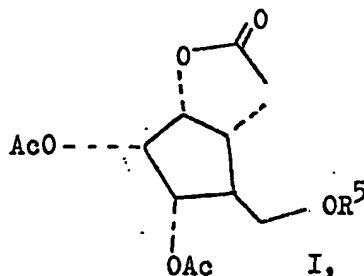
R^4 es hidrógeno o alquilo inferior y

Z' es un doble enlace cis-olefínico o un enlace saturado;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos

donde R^4 es hidrógeno, cuyo procedimiento consiste en:

(a) escindir un compuesto de fórmula (I)

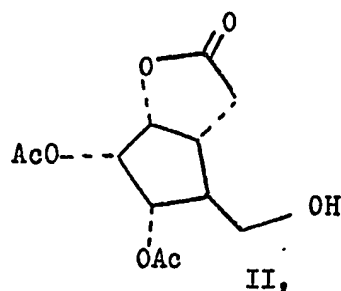


donde Ac es acetilo u otro grupo acilo hidrolizable convencional y R^5 es metilo o bencilo, para obtener el compuesto de fórmula II:

30

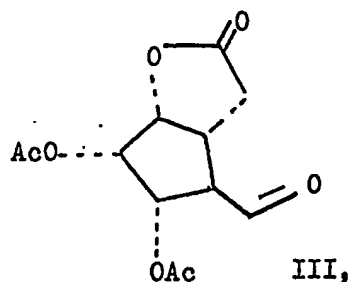
409167

-53 -



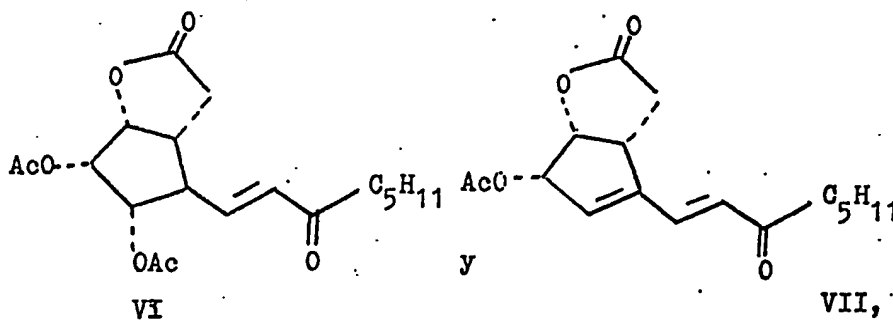
donde Ac es el definido anteriormente;

(b) oxidar el compuesto de fórmula II para obtener el compuesto de fórmula III:



donde Ac es el definido anteriormente;

(c) someter el compuesto de fórmula III a una reacción de Wittig para obtener los compuestos de fórmulas VI y VII:

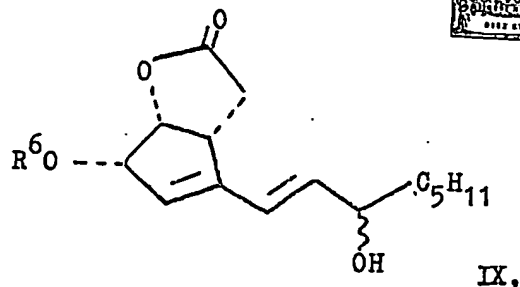


donde Ac es el definido anteriormente y separar el compuesto de fórmula VIII del compuesto de fórmula VI;

(d) reducir selectivamente el compuesto de fórmula VII para obtener el compuesto de fórmula IX:

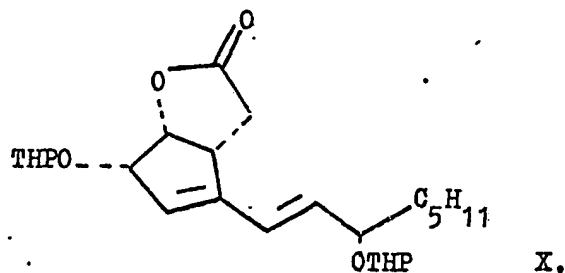
409167

- 54 -



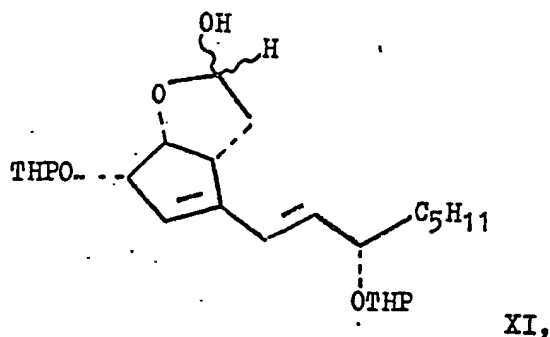
donde R^6 es acetilo, seguido de separación de los epímeros 15 α y 15 β y saponificación del epímero 15 α para obtener el epímero 15 α de fórmula IX donde R^6 es hidrógeno;

(e) eterificar el epímero 15 α de fórmula IX, donde R^6 es hidrógeno, con dihidropirano para obtener el compuesto de fórmula X:



donde THP es tetrahidropiran-2'-ilo;

(f) reducir el compuesto de fórmula X a los lactoles isoméricos de fórmula XI:



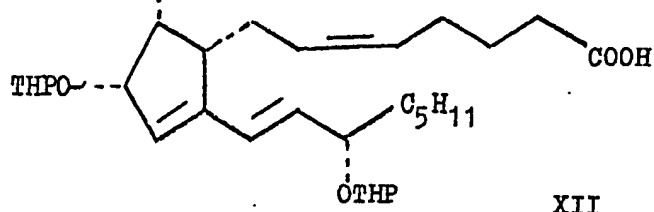
donde THP es el definido anteriormente;

(g) tratar los compuestos de fórmula XI con un reactivo de Wittig para obtener el compuesto de fórmula XII:

30

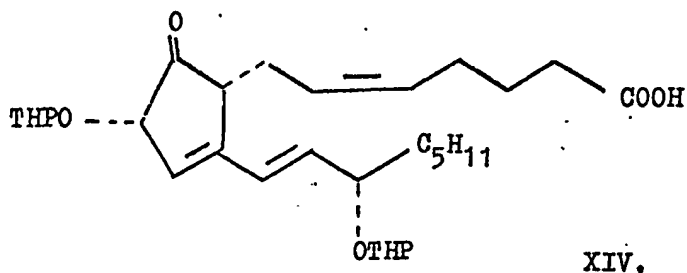


409167



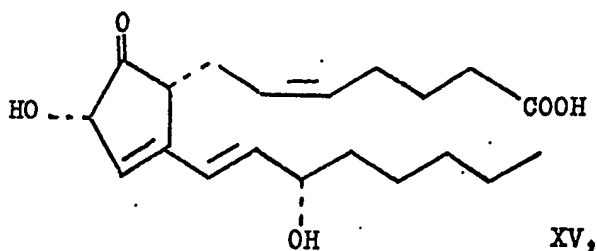
5 donde THP es el definido anteriormente;

(h) oxidar el compuesto de fórmula XII para obtener el compuesto de fórmula XIV:



donde THP es el definido anteriormente;

15 (i) hidrolizar el compuesto de fórmula XIV en condiciones ácidas suaves para obtener el compuesto de fórmula XV:



(j) opcionalmente, esterificar, eterificar o formar las sales del compuesto de fórmula XV o

25 (k) reducir selectivamente el enlace C-5(6)-cis-olefínico del compuesto de fórmula XV para obtener el correspondiente compuesto 5(6)-dihidro y

(l) opcionalmente, esterificar, eterificar o formar las sales del compuesto obtenido en la etapa (k).

30 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido está seleccionado entre el grupo for-

409167

- 56 -



1 mado por ácido 9-ceto-10 α ,15 α -dihidroxiprosta-5-cis-11,13-
trans-trienoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de el compuesto obtenido está seleccionado entre el grupo
5 formado por ácido 9-ceto-10 α ,15 α -dihidroxiprosta-11,13-trans-
dienoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS
10 DE PROSTAGLANDINAS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de cincuenta-y-seis
páginas mecanografiadas.

Madrid, 30 Noviembre 1972

BERNARDO UNGRIA
p.p.

15

20

25

30

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.